MN 30

Über die Darstellung von ß-Cyclobuten(1)yl-D, L-alanin

von

KLAUS MOLGE

1960

" Über die Darstellung von ß-Cyclobuten(1)yl-D,L-alanin. "

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades
der mathematisch-naturwissenschaftlichen
Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
K l a u s M o l g e
aus Lübeck

Hamburg 1960

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Genehmigt von der
mathematisch-naturwissenschaftlichen
Fakultät der Universität Hamburg
auf Antrag von Herrn Prof. K.Heyns

Hamburg, den 7.12.1960

Prof. Dr. E.Otremba

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof.Dr.K.Heyns im Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg ausgeführt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr.Kurt Heyns, und Herrn Dr.Wolfgang Walter danke ich für die Unterstützung und die vielen Anregungen, die sie mir durch ihre reichen Erfahrungen zuteil werden ließen. An dieser Stelle möchte ich auch Herrn Dr.G.Hertz vom Physikalisch-chemischen Institut der Universität Hamburg für die Anfertigung von Spektren der magnetischen Protonenresonanz danken.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einführung	7
I. Allgemeiner Teil	9
1. Einführung	9
2. Darstellung von Cyclobuten(1)yl-carbinol	13
a) Cyclobuten(1)-carbonsäureester	13
b) Cyclobuten(1)yl-carbinol	15
c) Konstitutionsbeweis von Cyclobuten(1)yl-carbinol	17
3. Darstellung von Cyclobuten(1)yl-alanin	21
a) Cyclobuten(1)ylmethyl-acetamidocyanessigester	21
b) Isolierung von Cyclobuten(1)yl-alanin	23
c) Einige Reaktionen des Cyclobuten(1)yl-alanins	26
4. Versuche zur Darstellung von Cyclobuten(1)yl-alanin über 1-Methyl-cyclobuten(1)	27
II. Zusammenfassung	31
III. Experimenteller Teil	33
A) Zur Darstellung von Cyclobuten(1)yl-alanin über Cyclobuten(1)yl-carbinol.	33
1. 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediäthylester	33
2. Cyclobutancarbonsäure	33
3. 1-Brom-cyclobutancarbonsäuremethylester	34
4. Cyclobuten(1)-carbonsäure	34
5. Cyclobuten(1)-carbonsäuremethylester	35
6. 1,2-Dibrom-cyclobutancarbonsäuremethylester	36
7. 1,2-Dibrom-cyclobutylcarbinol	36
8. Cyclobuten(1)yl-carbinol	37
9. Cyclobuten(1)ylmethyl-triäthylammonium-bromid und -pikrat	39

Seite

10. Cyclobuten(1)ylmethyl-tosylat 40
11. Cyclobuten(1)ylmethyl-acetamidocyanessigester 41
12. Cyclobuten(1)yl-D,L-alanin 41
13. Hydrierung von Cyclobuten(1)yl-D,L-alanin 42
14. Cyclobuten(1)-carbonsäurechlorid 43

B) Zur Darstellung von Cyclobuten(1)yl-alanin über 1-Methyl-cyclobuten(1). 44

1. Pentaerythrityltetrabromid 44
2. Methylencyclobutan 45
3. 1-Jod-1-methyl-cyclobutan 45
4. Eliminierung von Jodwasserstoff aus 1-Jod-1-methyl-cyclobutan 46
5. Allylbromierung von 1-Methyl-cyclobuten(1) 47

Literaturverzeichnis 48

Lebenslauf 51

"Über die Darstellung von ß-Cyclobuten(1)yl-D,L-alanin".

Einführung:

Die meisten der bei der Hydrolyse von Proteinen gewonnenen natürlichen Aminosäuren lassen sich als Substitutionsprodukte des Alanins auffassen. Es liegt daher nahe, bei der Synthese unbekannter Aminosäuren Variationen des Alanins anzustreben, im besonderen, wenn es sich um die Darstellung potentieller Stoffwechsel-Antagonisten der natürlichen Aminosäuren handelt.

Einige synthetisch gewonnene Substitutionsprodukte des Alanins erwiesen sich als wachstumshemmend im Bakterienstoffwechsel (1,2,3,4,5,6). Da in allen Fällen durch Zusatz eines konkurrierenden Wuchsstoffes, nämlich einer bestimmten natürlichen Aminosäure, die Wachstumshemmung aufgehoben werden kann, liegt hier ein Wuchsstoff-Hemmstoff-Antagonismus vor, bei dem ein und dasselbe Enzym des Testorganismus in Tätigkeit tritt.

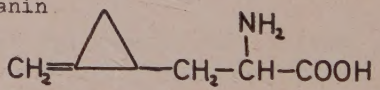
Bei dem Versuch, den Bereich der Enzymspezifität abzutasten, wurden einmal Aminosäuren mit einem dem Cystein ähnlichen elektronischen Bau (1,2,3,7), in einer anderen Versuchsserie Aminosäuren mit einem dem Phenylalanin bzw. Leucin ähnlichen stereochemischen Bau (5,6,8) auf ihren Hemmstoffcharakter geprüft. Mit diesen Untersuchungen waren die Synthese von Cyclopropylalanin, sowie Alaninderivaten verbunden, die fünf- und sechsgliedrige Alicyclen, gesättigt und ungesättigt, als Substituenten enthalten.

Nachdem von uns früher die Darstellung des ß-Cyclobutyl-Derivats aufgezeigt wurde (9), lag die Aufgabe der vorliegenden Arbeit in der Synthese von ß-Cyclobuten(1)yl-alanin. Beide Verbindungen weisen Strukturelemente auf, die es ermöglichen, mit ihnen die von Shive und Mitarbeitern (5,6,8) begonnene Versuchsserie über den Zusammenhang zwischen stereochemischer Anordnung der Atome und beobachteten Hemmstoffeigenschaften im

Bakterienstoffwechsel fortzusetzen. Die Synthese der Cyclobutenylverbindung wurde jedoch noch unter einem weiteren, wichtigeren Aspekt in Angriff genommen.

Die Chemie der kleinen Ringe hat durch die Auffindung neuartiger Cyclopropan- und Cyclobutanverbindungen in der Natur eine interessante Bereicherung erfahren. So wurde die Bildung von Cyclobutenstrukturen durch Photoisomerisation von Naturstoffen (10) innerhalb komplizierter Ringsysteme beobachtet und es gelang die Isolierung von natürlichen Cyclopropan-fettsäuren und -aminosäuren (11,12,13).

Ein sehr bemerkenswerter Naturstoff ist das aus "Blighia sapida" gewonnene Hypoglycin A (12). Die Früchte der Pflanze stellen auf Jamaika ein allgemeines Nahrungsmittel dar, enthalten aber in unreifem Zustand eine wasserlösliche, toxische Substanz, die zunächst auf Grund ihrer zahlreichen Abbauprodukte bei der saurer Hydrolyse als Peptid angesprochen, später aber von verschiedenen Arbeitskreisen gleichzeitig als ß-Methylencyclopropyl-alanin

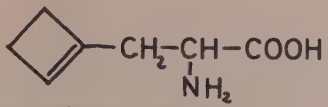


identifiziert wurde. Die Konstitution von Hypoglycin A konnte schließlich von Carbon, Martin und Swett (14) durch Synthese bestätigt werden.

Der Naturstoff ist offenbar für die örtlich stark verbreitete "vomiting sickness" verantwortlich und weist als hervorstechende pharmakologische Eigenschaft eine blutzuckersenkende Aktivität (15) auf. Nach von Holt (16) vermag Hypoglycingabe an Alloxan-diabetische Ratten ohne irreversiole Stoffwechseländerung eine Reduktion der Glucosurie zu bewirken. Dieser Effekt des Hypoglycins und seine Toxizität wird durch Verfütterung riboflavinhaltiger Nahrung herabgesetzt oder verhindert. Unter Berücksichtigung weiterer physiologischer Indizien, wie der Erniedrigung des Leberglycogens und der Zunahme des Leberfetts wurde in bezug auf den Wirkungsmechanismus vermutet,

daß die intermediär beim Abbau des Hypoglycins entstehende atypische Fettsäure über eine spezifische Blockierung der Fettsäureoxydation zu einem erhöhten Verbrauch an Glucose führt (16).

In der vorliegenden Arbeit wird die Synthese von ß-Cyclobuten-(1)yl-alanin



beschrieben, einer Aminosäure, die mit Hypoglycin A isomer ist und an deren Alaninrest ebenfalls eine ungesättigte Klein-Ring-Struktur geknüpft ist. Ihre weitgehende Ähnlichkeit mit dem Naturstoff legt eine Prüfung auf physiologische Wirksamkeit unter Anwendung analoger Testmethoden nahe.

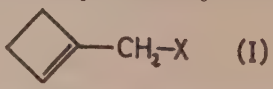
I. Allgemeiner Teil

1. Einführung

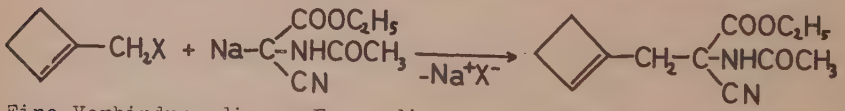
Die Chemie der kleinen Kohlenstoffringe (3 und 4 Glieder) blieb wegen der schwierigen Zugänglichkeit ihrer Verbindungen lange Zeit wenig erschlossen, obwohl in ihrem Bereich interessante theoretische Fragen ihrer Aufklärung harrten. Die Fortschritte der präparativen Methoden führten jedoch in den letzten Jahren zu einer stürmischen Entwicklung auf dem Gebiet der Cyclopropan- und Cyclobutanabkömmlinge, die unter den Alicyclen hinsichtlich ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften eine Sonderstellung einnehmen. Für die qualitative Beschreibung der Besonderheiten hat die Baeyersche Spannungstheorie ihre Gültigkeit bewahrt, da die Voraussetzung einer ebenen Anordnung der Kohlenstoffatome bei den kleinen Ringen gegeben ist. Die anomalen Bindungsverhältnisse werden danach durch die Abbeugung des Tetraederwinkels hervorgerufen und haben zur Folge, daß zahlreiche Reaktionen im Cyclopropan- und Cyclobutan-System mit Strukturänderungen verbunden sind. Obwohl besonders mehrfach substituierte Cyclobutankörper durch die Eigenart neuerer allgemeiner

Darstellungsmethoden bedingt heute in überraschen Vielfalt zugänglich sind, lassen sich manche einfache Derivate des Cyclobutans nur auf sonst ungebräuchlichem und umständlich anmutendem Wege erhalten; dies gilt in erhöhtem Maße für Abkömmlinge des Cyclobutens.

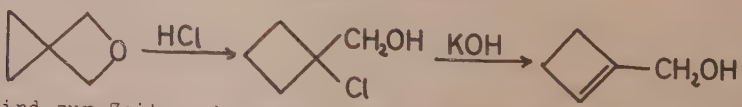
Das zentrale Problem bei der Synthese des Cyclobuten(1)yl-alanins lag darin, den empfindlichen Cyclobutenring ohne Strukturänderung mit einer der bei Aminosäuresynthesen gebräuchlichen Komponenten zu verknüpfen. Da bei Reaktionen am Ringkohlenstoff sich sehr leicht Umlagerungen abspielen, erschien es am aussichtsreichsten, ein Cyclobutenylderivat der allgemeinen Form



dessen funktionelle Gruppe X sich als Anion abspalten läßt, mit dem Natriumsalz des Acetamidocyanessigesters umzusetzen:



Eine Verbindung dieser Form, die es gestattet, den unsubstituierten Cyclobutenring allgemein mit anderen Resten zu verknüpfen, ist bisher nicht isoliert worden und für ihre Synthese bot sich zunächst kein naheliegender Weg an. Erst beim Abschluß der vorliegenden Arbeit wurden wir auf eine Veröffentlichung von Searles und Lutz (16a) aufmerksam, in der sich die Verfasser mit den Reaktionen des 2-Oxaspiro-3,2-hexans beschäftigen. Die Verbindung wird nach ihren Angaben mit konzentrierter Salzsäure zu 1-Chloro-cyclobutylcarbinol abgebaut, woraus sie mittels methanolischer Kalilauge einen als Cyclobuten(1)yl-carbinol angesprochenen Alkohol erhalten haben:

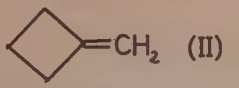


Wir sind zur Zeit noch bemüht, den von Searles und Lutz erhaltenen ungesättigten Alkohol mit einem von uns dargestellten Produkt zu identifizieren. Leider reichten dazu die wenigen von

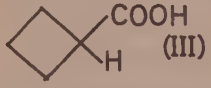
den Verfassern angegebenen Daten noch nicht aus; eine Gegenüberstellung der bisherigen Ergebnisse findet sich im Abschnitt I/2c "Konstitutionsbeweis von Cyclobuten(1)yl-carbinol"!

Welche Ausgangsstoffe standen uns für die Synthese einer Verbindung der allgemeinen Form I zur Verfügung?

Die in der heutigen Cyclobutanchemie verwendeten Cycloadditionen ungesättigter Verbindungen, haben zwar eine beträchtliche Variationsbreite, sie setzen aber immer eine Aktivierung beider Komponenten voraus; auf diese Weise gelangt man sowohl bei der Cycloaddition von Allenen mit aktivierten Olefinen (17,18), als auch bei der Cycloaddition von Acetylenen mit Olefinen (19,20) nur zu mehrfach substituierten Cyclobutenabkömmlingen. Als wichtigstes Ausgangsmaterial für Cyclobutan- und Cyclobutenderivate mit einer Seitenkette müssen weiterhin Methylen-cyclobutan (II) und Cyclobutancarbonsäure (III)angesehen werden.

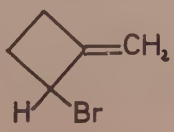


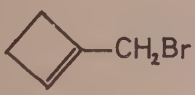
(II)



(III)

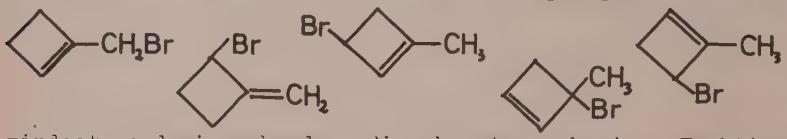
Um zum Verbindungstyp I (s. Seite 10) zu gelangen, der mit der Doppelbindung und der Gruppe X zwei reaktionsfähige Stellen im Molekül enthält, wurde zunächst versucht, die Sonderstellung der Klein-Ring-Verbindungen zum Vorteil zu nutzen. Der Cyclobutanring verhält sich gegenüber Substitutionsreaktionen träge, da im Übergangszustand ein Ring-Kohlenstoffatom seine Koordinationszahl ändern muß und damit nach Brown (21) die Ringspannung noch vergrößert wird ("I-strain"). Mit dieser Erfahrung stehen auch die von Buchman und Howton (22,23) bei Allylbromierungen gefundenen Resultate in Einklang. Bei der Umsetzung von Cyclobuten mit N-Brom-succinimid wurde das erwartete Substitutionsprodukt 3-Brom-cyclobuten nur in Spuren erhalten, während vornehmlich Addition von Brom an die Doppelbindung stattfand. Beim Einsatz von Methylencyclobutan haben diemAutoren neben 50% Dibromid ein Isomerengemisch von

14% 

+ 1% 

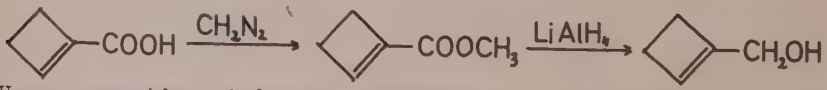
erhalten. Sie konnten die letztere Verbindung jedoch nur über die Darstellung eines Derivats in der Allylbromidfraktion nachweisen.

Unsere Arbeitshypothese bestand darin, durch Umsetzung von 1-Methyl-cyclobuten, das in vier Stufen über Methylencyclobutan zugänglich ist (24), mit N-Brom-succinimid zu einer vorherrschenden Bromsubstitution in der Seitenkette zu gelangen. In der durch Destillation abgetrennten Allylbromidfraktion waren jedoch von den durch Allyl-Isomerisierung möglichen fünf Isomeren



mindestens drei vorhanden; dies konnte nach einer Fraktionierung mittels Drehbandkolonne durch IR-Spektren nachgewiesen werden. Da die Gesamtausbeute überdies sehr gering war, lag hier kein brauchbarer Syntheseweg vor.

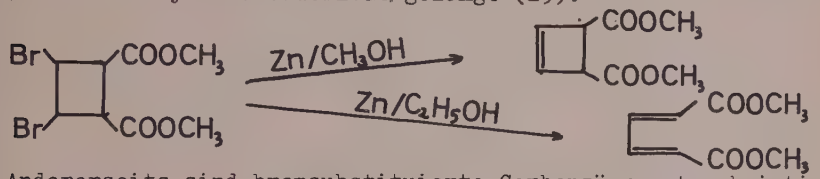
Es wurde daraufhin die nach Rydon und Campbell (25) über vier Stufen in befriedigender Ausbeute zugängliche Cyclobuten(1)-carbonsäure und daraus mit Diazomethan der Methylester dargestellt, mit dem Ziel, durch $LiAlH_4$-Reduktion zum entsprechenden Carbinol zu gelangen:



Um zu vermeiden, daß bei der Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid die Doppelbindung hydriert werde, wurden dabei die für konjugiert ungesättigte Carbonylverbindungen geltenden Vorschriften (26) angewendet; trotz Einhaltung tiefer Temperaturen wurde jedoch nur Polymerisat erhalten. Diese Schwierigkeit war zu befürchten, da die Polymerisation des Esters als Acrylsäurederivat durch Verbindungen mit Elektronenlücke wie den intermediär auftretenden Aluminiumwasserstoff AlH_3 offenbar katalysiert wird (27).

Es wurde daraufhin die Möglichkeit erwogen, die Doppelbindung bei der Reduktion durch Bromanlagerung zu schützen und im

Anschluß daran Brom unter Rückbildung der Doppelbindung wieder abzuspalten. Vogel (28) hatte zwar bei der Bromabspaltung aus 3,4-Dibrom-cyclobutan-1,2-dicarbonsäureester mittels Zink in Äthanol Ringöffnung unter B ildung von Muconsäureester erhalten, war aber später bei Verwendung von Methanol als Lösungsmittel zum Cyclobutenderivat gelangt (29):



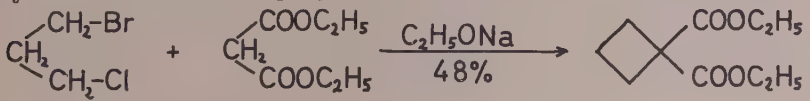
Andererseits sind bromsubstituierte Carbonsäureester bei tiefen Temperaturen ohne Abspaltung des Halogens mit Lithiumaluminiumhydrid in die Carbinole überführt worden (30).

2. Darstellung von Cyclobuten(1)yl-carbinol.

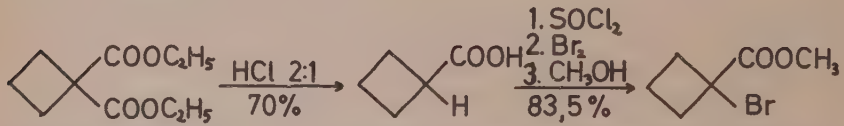
a) Cyclobuten(1)-carbonsäureester.

Für die Darstellung von Cyclobuten(1)yl-alanin mußte nunmehr mit einem ausgedehnten Syntheseweg von etwa zehn Zwischenstufen gerechnet werden und es war dafür Sorge zu tragen, daß die nach Literaturangaben zugänglichen Vorstufen in reichlicher Menge zur Verfügung standen. Der Laboratoriumsrahmen und die größere Sicherheit geboten, die ersten fünf Stufen in je 4-8 Ansätzen herzustellen. Auf diese Weise wurden 1,4 Mol Cyclobuten(1)-carbonsäuremethylester mit einer Gesamtausbeute von 11% der Theorie gewonnen.

Den Zugang zu den Vierringverbindungen eröffnete die lange bekannte Malonestersynthese unter Verwendung von Propylendihalogenid. Der Vorschrift von Mariella und Raube (31) folgend, konnten die schlechten Ausbeuten durch Verwendung von 1,3-Trimethylenchlorobromid umgangen werden:



Die durch Verseifung und Decarboxylierung leicht zugängliche Cyclobutancarbonsäure (32) wurde nach dem Hell-Volhard-Zelinsky-Verfahren in den 1-Brom-cyclobutancarbonsäureester (33) überführt:



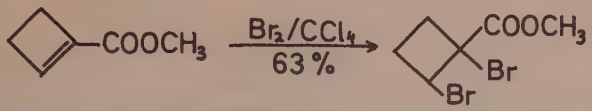
Rydon und Campbell (33) hatten bei der Gewinnung von Cyclobuten(1)-carbonsäure große Schwierigkeiten zu überwinden, bis ihnen die Umsetzung mit feingepulvertem Kaliumhydroxyd in siedendem Toluol gelang; die gleichen Autoren stellten mittels Diazomethan auch den Methylester dar. Die Literaturangaben konnten mit folgenden Ausbeuten bestätigt werden:

Bei der Cyclobuten(1)-carbonsäure und ihrem Methylester handelt es sich um empfindliche Substanzen, für deren Gewinnung und Verarbeitung weitgehender Luftabschluß erforderlich ist; andernfalls färbt sich die Carbonsäure nach kurzer Zeit gelb und schmilzt dann nicht mehr bei 75°; eine 20 g - Probe des Methylesters polymerisierte trotz Aufbewahrung im Kühlschrank von -20° unter Erwärmung auf 40-50° zu einem durchsichtigen Festkörper, der sich allen Lösungs- und Zersetzungsversuchen gegenüber als äußerst widerstandsfähig erwies.

Dieser schlechten Erfahrungen halber wurden alle im Verlauf der weiteren Synthese auftretenden Cyclobutenverbindungen weitgehend unter Stickstoff verarbeitet, wobei den Lösungen vielfach Hydrochinon als Radikalfänger zugesetzt wurde.

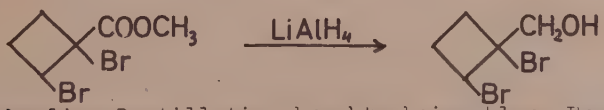
b) Cyclobuten(1)yl-carbinol

Nachdem die direkte Reduktion des Cyclobuten(1)-carbonsäureesters mittels Lithiumaluminiumhydrid nur Polymerisat geliefert hatte, wurde die Verbindung mit Brom in Tetrachlorkohlenstoff umgesetzt. Durch Destillation konnte ein hellgelbes Öl erhalten werden, dessen Molrefraktion und Analyse mit den für das Bromanlagerungsprodukt berechneten Werten übereinstimmten:



Das IR-Spektrum der Verbindung weist nicht mehr die für den Cyclobutencarbonsäureester charakteristische, starke Absorption bei 6,22µ auf!

Es wurde nun versucht, den Ester ohne weitere Strukturänderung zum Alkohol zu reduzieren. Dabei mußten tiefe Temperaturen eingehalten und ein Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid vermieden werden, um kein Halogen abzuspalten. Durch Destillation vor der Ölpumpe konnte zwar ein schwerflüssiges Öl isoliert werden, das einen höheren Brechungsindex und eine höhere Dichte als die Ausgangsverbindung aufwies, aber mittels Analyse und IR-Spektrum konnte zunächst nicht eindeutig bestätigt werden, daß bei der Reaktion ein Dibromhydrin entstanden war:

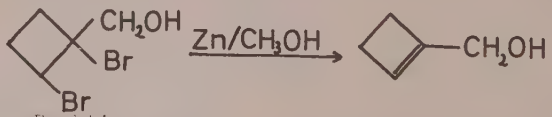


Eine nochmalige Destillation brachte keine klare Fraktionierung, sondern lediglich Substanzverlust durch Zersetzung. Das IR-Spektrum war dem des Esters noch sehr ähnlich, wobei besonders die Erhaltung der starken Carbonylbande von 5,75µ beunruhigend wirkte. Andererseits traten mit den starken Absorptionen bei 2,93µ , 7,23µ und 9,5µ die erwarteten Banden der Hydroxylgruppe auf. Um die Konstitution der erhaltenen Substanz zu sichern, war es notwendig, Derivate anzufertigen. Die Abwesenheit

eines Aldehyds konnte durch das Ausbleiben eines Dinitrophenylhydrazin-Tests nachgewiesen werden; die Verbindung lieferte vielmehr ein p-Nitrobenzoat vom Schmelzpunkt Fp 83-84°; die Analyse des Derivats stand mit der Formel des 1,2-Dibrom-cyclobutylcarbinols befriedigend im Einklang.

Wie der weitere Verlauf der Synthese zeigte, wurden die Unstimmigkeiten in Analyse und Infrarotspektrum des Destillats durch die Anwesenheit von Ausgangsprodukt hervorgerufen. Die Reduktion verlief offenbar nicht vollständig, weil durch die Entstehung eines Nebenprodukts zuviel $LiAlH_4$-Reagens verbraucht war; die unaufgeklärte Verbindung stellte wahrscheinlich den Vorlauf dar, der beim Stehen polymerisierte.

Der erhaltene 1,2-Dibrom-cyclobutylcarbinol wurde mit Zinkstaub in Methanol als Lösungsmittel behandelt, um durch Bromabspaltung die Cyclobutenstruktur zurückzubilden:



Das aus der Reaktion gewonnene Rohprodukt war bromfrei und entfärbte Kaliumpermanganat in Aceton sowie Brom in Tetrachlorkohlenstoff sofort; sein IR-Spektrum wies wiederum eine starke Carbonylbande auf. Durch fraktionierte Vakuumdestillation mittels Drehbandkolonne konnte ein Hauptprodukt mit dem Siedepunkt Kp_{10} 49° isoliert werden, während sich ein Vorlauf von ca. 20 % durch das IR-Spektrum als Cyclobuten(1)-carbonsäuremethylester identifizieren ließ. Damit war die Abtrennung des bei der Reduktion mit $LiAlH_4$ unverändert gebliebenen Esteranteils gelungen. Die Gesamtausbeute für die zweistufige Gewinnung von reinem Cyclobuten(1)yl-carbinol aus 1,2-Dibrom-cyclobutancarbonsäuremethylester betrug 20 % ! Dem damit über insgesamt 8 Zwischenstufen gewonnenen ungesättigten Alkohol kommt eine besondere Bedeutung zu, da er erstmalig die Cyclobuten(1)ylmethyl-Gruppierung enthält und nun nach Austausch der Hydroxylgruppe durch Halogen oder Tosylat die Grundlage für eine erfolgreiche Synthese des Cyclobutenylalanins vorhanden ist.

c) Konstitutionsbeweis von Cyclobuten(1)yl-carbinol

Es wurden chemische und physikalische Untersuchungsmethoden herangezogen, um die isolierte Substanz vom Siedepunkt Kp_{10} 49° mit Cyclobuten(1)yl-carbinol, dem wichtigsten Zwischenprodukt der geplanten Aminosäuresynthese, zu identifizieren. Dadurch ist es uns jetzt nach Kenntnis der Arbeit von Searles und Lutz (16a) möglich, vergleichende Betrachtungen hinsichtlich der beiden erhaltenen Produkte anzustellen.

Die Rückgewinnung des nicht reduzierten Esteranteils als Cyclobuten(1)-carbonsäuremethylester zeigt, daß unter den von uns gewählten Reaktionsbedingungen der Cyclobutenring die Bromanlagerung und -abspaltung prinzipiell ohne Strukturänderung überstehen kann. Der als einziges weiteres Produkt isolierte Alkohol entfärbt Brom in Tetrachlorkohlenstoff und Kaliumpermanganat in Aceton sofort; er liefert mit p-Nitrobenzoylchlorid ein Derivat, das nach dem Umkristallisieren bei 38,0-38,8° schmilzt. Die Elementaranalyse lieferte folgende Werte: Für C_5H_8O berechnet: 71,38 % C; 9,59 % H.
gefunden: 70,42 % C; 9,66 % H.
Aus der Dichte d= 0,9570 und dem Brechungsindex n= 1,4690 ergibt sich für die Molrefraktion: Gefunden: 24,45.
Berechnet:24,63.

Searles und Lutz haben ihr Produkt bei Normaldruck destilliert (Kp 148-160°) und einen Brechungsindex von n =1,4407 gefunden; wie uns inzwischen mitgeteilt wurde, liegt leider weder für dies Produkt noch für die Vorstufe des Bromhydrins eine Elementaranalyse vor. Die von den Autoren angegeben IR-Banden bei 3,0μ (stark), 3,29μ (mittel), 5,87μ (mittel) und 6,09μ (schwach) finden sich zwar auch im Infrarotspektrum des von uns isolierten Alkohols, jedoch mit den übrigen Banden des uns inzwischen freundlichst übermittelten IR-Spektrums ergibt sich keine Übereinstimmung. Überraschend ist das Auftreten einer Bande bei 4,9μ , die in einem sehr übersichtlichen Gebiet liegt und nur schwer zu deuten ist,

wenn man ihre Herkunft nicht aus einer Verunreinigung sondern, aus der Struktur des Cyclobuten(1)yl-carbinols ableiten will. Eine ähnliche Bande findet sich vielmehr bei 4,8μ in den Spektren des Propargylalkohols und seines 1-Äthyl-Homologen (Sadtler-Katalog 5333 bzw. 5300), sowie im Spektrum des 2-Chlorpropanol(1) (Sadtler 2193).

Das IR-Spektrum des von uns isolierten Alkohols ist in Abb. 1 dargestellt. Es wurde mit einer Schichtdicke von 0,005 mm aufgenommen, sodaß die schwächeren Banden stark zurücktreten:

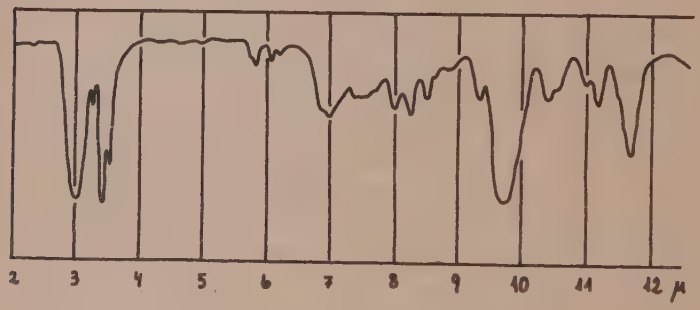


Abb.1: IR-Spektrum des Cyclobuten(1)yl-carbinols

Die OH-Valenzschwingung ist wie in fast allen ungesättigten Alkoholen durch Bildung intermolekularer Wasserstoffbrücken nach 3,0μ verschoben. Die übrigen Absorptionen der Hydroxylgruppe liegen bei 7,0μ und 9,7μ, während die Gruppierung >C=CH- offenbar Anlaß zu den Banden bei 3,29μ, 5,86μ, 6,09μ und 11,2μ gibt. Die C=C-Valenzschwingung bei 6,09μ ist erwartungsgemäß von geringer Intensität und die ebenfalls schwache Bande bei 5,86μ stellt wahrscheinlich eine Oberschwingung der starken Absorption bei 11,7μ dar. Die Zuordnung von Banden im Bereich 10-11μ zu Gerüstschwingungen des Cyclobutanrings ist verschiedentlich erfolgt, weder Lage noch Intensität sind jedoch derart konstant, als daß diesen Banden Beweiskraft zugesprochen werden könnte.

Mehr aus Gründen der Dokumentation als der Konstitutionsaufklärung wurde ein Nah-Infrarot-Spektrum des Alkohols im Bereich 1 - 3μ aufgenommen; es ermöglicht eine wesentlich

bessere Auflösung sowie die Erfassung von Oberschwingungen. Das Spektrum ist in Abbildung 2 dargestellt:

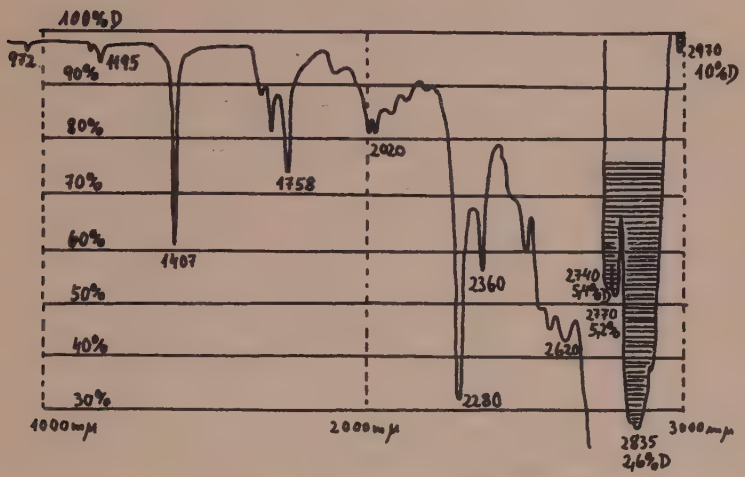


Abb. 2: Nah-Infrarotspektrum von Cycloouten(1)yl-carbinol in Tetrachlorkohlenstoff-Lösung.

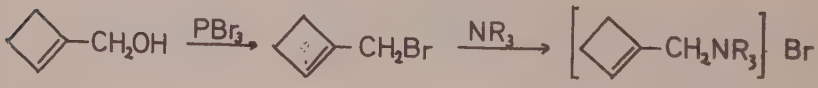
Da infolge der Verdünnung offenbar die intermolekularen Wasserstoffbrücken aufgebrochen sind, hat sich die Hauptabsorption der Hydroxylgruppe zu kürzeren Wellenlängen verschoben; die erste und zweite Oberschwingung erscheinen bei 1407 mμ bzw. 972 mμ, wenn man das Spektrum nach den allgemeinen Richtlinien von Wheeler (34) zu deuten versucht. Die erste CH-Oberschwingung ist durch die Bandengruppe bei 1700 mμ und die zweite durch die Banden 1195 mμ und 1145 mμ vertreten.

Wesentlich besser geeignet zur Strukturaufklärung erwies sich das Spektrum der magnetischen Protonenresonanz, das wir von dem vorliegenden Alkohol aufnehmen ließen. Es lieferte lediglich vier Signale, deren Lage und Intensität mit der Struktur des Cyclobuten(1)yl-carbinols vollkommen im Einklang standen. Die Zuordnung ist gemäß den Tabellen von Wertz (35) folgende:

Protonenart	Chemische Verschiebung (in $\sigma \times 10^6$)	Intensität (Fläche)
Hydroxylgruppe	- 0,73	1
Ring-CH, ungesättigt	- 0,18	1
Seitenketten-Methylen	+ 1,19	2
Ring-Methylen, gesättigt	+ 2,70	4

Nach diesen Untersuchungen muß die Struktur des Cyclobuten(1)yl-carbinols als gesichert angesehen werden, zumal da das im weiteren Verlauf der Synthese gewonnene Cyclobuten(1)yl-alanin durch Hydrierung in das bereits bekannte Cyclobutyl-Derivat überführt werden konnte.

Es erschien nun noch interessant zu erfahren, ob der Alkohol sich ohne Umlagerung in das entsprechende Bromid verwandeln läßt; Buchman und Howton (23) hatten, wie schon erwähnt, diese Verbindung bei der Einwirkung von N-Brom-succinimid auf Methylencyclobutan in 1 %iger Ausbeute erhalten. Wir behandelten nun Cyclobuten(1)yl-carbinol in ätherischer Lösung bei -30° mit Phosphortribromid und setzten das dabei erhaltene Alkylbromid mit Trimethylamin zum quarternären Salz um:



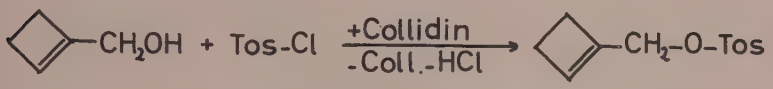
Obwohl die Schmelzpunkte befriedigend übereinstimmten, war die Analyse der Verbindung vollkommen unbefriedigend; sie wurde aber bei der Wiederholung des Versuchs bestätigt; das Bromid-Anion wurde daraufhin durch Behandlung mit Silberoxyd und nachfolgend mit Pikrinsäure durch das Pikrat-Anion ausgetauscht. Nach Auswertung der Analysen ergab sich der Verdacht, daß durch falsche Deklarierung einer Handelschemikalie mit Triäthylamin umgesetzt worden war; diese Annahme konnte bestätigt werden. Es ergaben sich folgende Daten:

Buchman und Howton: ($R=CH_3$)	Bromid Fp 162,5°;	($R=C_2H_5$):	Fp 164°.
	Pikrat Fp 127,1°;		Fp 98°.
Elementaranalyse des Pikrats:	Ber.: 51,49 %C;	6,10 %H;	14,13 %N.
	Gef.: 51,36 %C;	6,02 %H;	13,67 %N.

3. Darstellung von Cyclobuten(1)yl-alanin

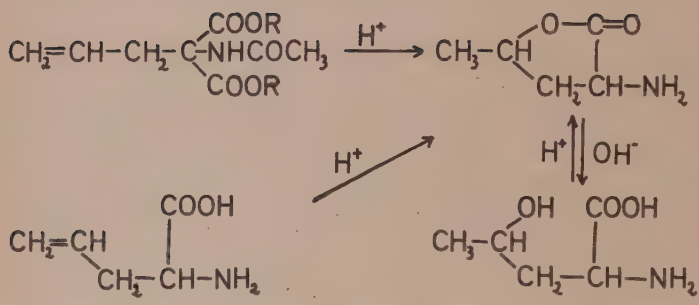
a) Cyclobuten(1)ylmethyl-aceamidocyanessigester

Nach verschiedenen Literaturstellen (14, 36, 37) werden die Toluolsulfonsäureester den Halogeniden als Alkylierungsmittel vorgezogen, wenn beide aus den Alkoholen dargestellt werden müssen. Auch im vorliegenden Falle wurde der Cyclobutenylcarbinol in sein Tosylat überführt:



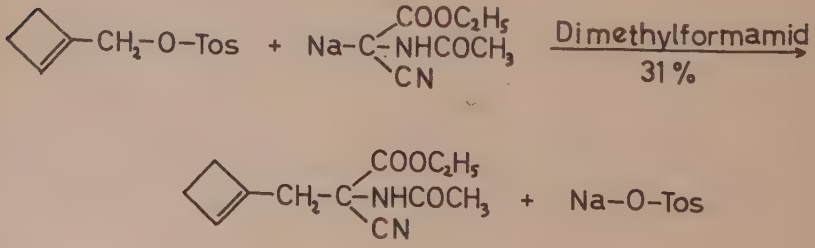
Bei einer Ausbeute von ca. 60% der Theorie an Toluolsulfonsäureester wurden neben 45% d.Th. Collidin-Hydrochlorid überraschenderweise ein leicht wasserlösliches, kristallisiertes Produkt vom Schmelzpunkt Fp 128-132° isoliert. Die Elementaranalyse entsprach annähernd der Zusammensetzung eines salzartigen Collidiniumtosylats. Das Infrarotspektrum der Verbindung weist folgende banden auf: 2,9μ; 3,7μ; 6,1μ; 8,1μ; 8,3μ; 9,0μ; 9,7μ; 9,9μ; 11,7μ; 12,2μ; 14,7μ. Durch Vergleich mit den IR-Spektren des Collidiniumchlorids und des Natriumtosylats wurde die vermutete Konstitution bestätigt. Die Bildungsweise der Verbindung während der Reaktion ist noch unklar. Bei Abwesenheit des Alkohols bzw. seines Toluolsulfonsäureesters bildete sich dieselbe Verbindung in einem Parallelversuch nur in Spuren; diese geringen Anteile sind offenbar auf Verunreinigung des Sulfochlorids mit der freien Säure zurückzuführen!

Das in der obigen Reaktion gewonnene Cyclobuten(1)ylmethyltosylat sollte als Alkylierungsmittel in einer Malonestersynthese Verwendung finden. Bei der Darstellung von γ,δ-ungesättigten Aminosäuren gestaltet sich nun die Einführung des Glycinrestes über Acetamidomalonester recht umständlich, da sich die Substitutionsprodukte alkalisch lediglich in drei Stufen zu den Aminosäuren verseifen lassen (35). Eine saure Hydrolyse ist aber bei derartigen Verbindungen zu vermeiden, da sie meist zu einer irreversiblen Bildung von γ-Laktonen führt, aus denen sich nur noch γ-Hydroxy-aminosäuren gewinnen lassen (39,40,6):



Wie später gezeigt wird, liefert auch die in dieser Arbeit beschriebene Aminosäure unter den Bedingungen der sauren Hydrolyse quantitativ eine neue Substanz, in der die Doppelbindung aufgehoben ist.

In unsern Falle wurde daher ein Weg beschritten, der eine anschließende einstufige Hydrolyse mittels Alkali ermöglicht. An Stelle des entsprechenden Malonesters wurde nämlich Acetamidocyanessigester verwendet, der sich in Form seines Natriumsalzes mit Cyclobutenylmethyl-tosylat umsetzen ließ:



Das Substitutionsprodukt wurde in reinen Kristallen vom Schmelzpunkt Fp 83-85° erhalten, deren Analyse die erwarteten Werte lieferte. Im Infrarotspektrum findet sich eine für Olefine charakteristische Absorption bei 3,27 µ, während die schwache Doppelbindungsbande um 6 µ durch eine Amidbande verdeckt wird. Die Cyangruppenbande um 4,5 µ ist beim Acetamidocyanessigester und seinen Substitutionsprodukten stets nur von geringer Intensität. Das beschriebene Infrarotspektrum ist in Abb. 3 dargestellt:

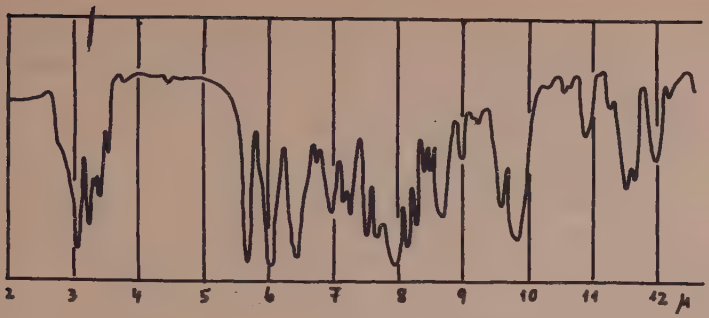
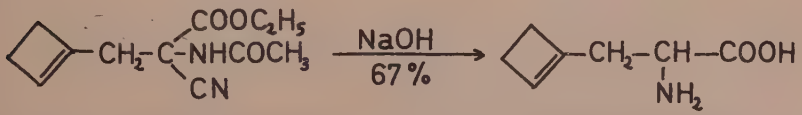


Abb.3: IR-Spektrum des Cyclobuten(1)ylmethyl-acetamido-cyanessigsäureäthylesters.

b) Isolierung von Cyclobuten(1)al-alanin

Im Gegensatz zu den entsprechenden Malonestern lassen sich substituierte Acetamidocyanessigester alkalisch direkt zu den Aminosäuren verseifen. Der präparativen Gewinnung des Cyclobuten(1)yl-alanins standen zunächst die großen Kieselsäuremengen im Wege, die durch das lang dauernde Erhitzen mit starker Natronlauge aus den Glasgefäßen gelöst wurden und in die Verseifungslösung gelangten. Durch Verwendung eines Nickelgefäßes konnte diese Behinderung schließlich umgangen werden, sodaß die Isolierung der Aminosäure in schönen Kristallen mit guter Ausbeute gelang:



Auch die Elementaranalyse lieferte nun befriedigende Resultate, während bei den ersten Kristallisaten aus alkoholischen Extrakten der Stickstoff bis zu 50% zu niedrig gelegen hatte.

Die erhaltene Aminosäure entfärbte sofort Kaliumpermanganat- bzw. Bromlösung. Durch Umsetzung mit Phenylisocyanat wurde als schwerlösliches Derivat eine Phenylhydantoinsäure vom Schmelzpunkt Fp 143° gewonnen. Im Papierchromatogramm liefert die Aminosäure einen gelbbraunen Ninhydrinfleck, dessen Farbe erst nach längerer Zeit in violett übergeht. Die R_f-Werte betragen in Butanol-Eisessig 0,45 und in Pyridin-Amylalkohol 0,35!

Wie schon früher von uns formuliert wurde (9), kann die braungelbe Ninhydrinfärbung als charakteristisch für γ,δ-ungesättigte Aminosäuren angesehen werden. Außer Cyclobuten(1)yl-alanin seien folgende Beispiele genannt: Vinylalanin (40), Cyclopenten(1)yl-alanin (6), sek. Buten(2)yl-alanin (9), γ-Methylen-glutamin und γ-Methylen-glutaminsäure (41). Andererseits wurden braungelbe Ninhydrinflecke auch bei γ-Keto-aminosäuren (42) und cyclischen α-Iminosäuren wie Prolin, Oxyprolin und Acetidin-2-carbonsäure (43) beobachtet. Johnson und McCaldin (44) geben für die letzteren einen Reaktionsmechanismus an, der die Bildung des violetten Ninhydrinfarbstoffs erklärt.

Das Infrarotspektrum des Cyclobuten(1)yl-alanins ist in Abbildung 4 wiedergegeben. Die für Aminosäuren typischen Absorptionen (45,46) liegen bei:

4,7 μ (w)	7,1 μ (w)
6,28 μ (s)	7,6 μ (m)
6,7 μ (m)	

Die in Klammern gesetzten Buchstaben weisen auf die nach Bellamy (45) zu erwartenden Intensitäten hin (s = stark, m = mittelstark, w = schwach):

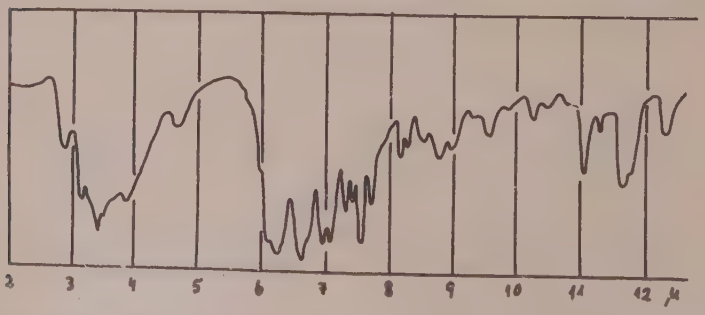
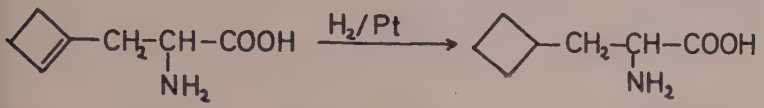


Abb.4: IR-Spektrum des Cyclobuten(1)yl-D,L-alanins

Die CH-Valenzschwingung der Gruppierung -CH= liegt offenbar bei 3,16 μ, während die C=C-Valenzschwingung um 6 μ wegen der starken Nebenbanden nicht zuverlässig zugeordnet werden kann. In den Spektren von Cyclobuten(1)yl-Verbindungen erscheinen mehrere mittelstarke bis starke Absorptionen im

Bereich von 10,9μ bis 12,6μ ; von diesen besitzt eine Bande bei 11,0 - 11,2 μ große Zuverlässigkeit, sodaß wir sie der CH-wagging-Schwingung der Gruppe -CH= zuordnen möchten.

Um die Konstitution der Aminosäure endgültig zu beweisen, wurde ein Hydrierungsversuch bei Zimmertemperatur ausgeführt:



Wie die Papierchromatogramme zeigten, war nach der Hydrierung der für die ungesättigte Aminosäure charakteristische braungelbe Ninhydrinfleck verschwunden; es trat ein violetter Ninhydrinfleck auf, dessen R_f-Wert mit dem des Cyclobutylalanins übereinstimmte. Das Infrarotspektrum des kristallisiert gewonnenen Hydrierungsprodukts war vollkommen identisch mit dem IR-Spektrum des Cyclobutyl-alanins (9):

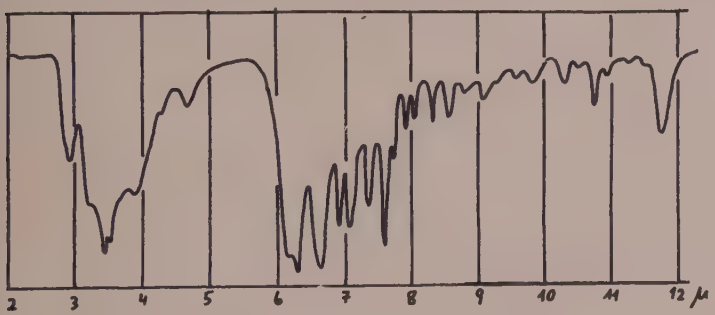
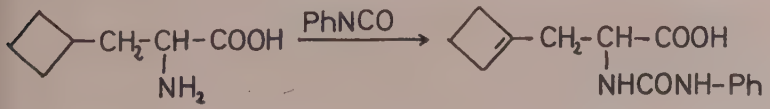


Abb.5: IR-Spektrum des Cyclobutyl-alanins

Als schwerlösliches Derivat des Hydrierungsprodukts wurde mittels Phenylisocyanat eine Phenylhydantoinsäure gewonnen:



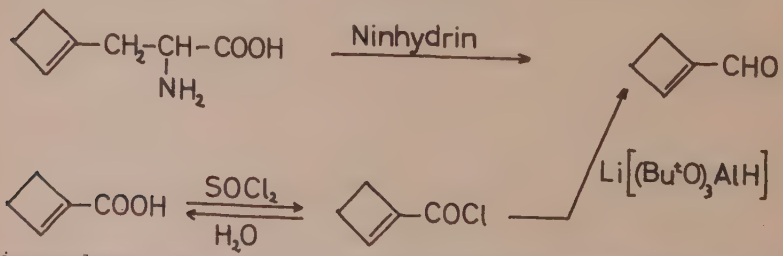
Durch Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt und Infrarotspektrum (9) wurde die Identität mit dem entsprechenden Derivat des Cyclobutyl-alanins bewiesen.

c) Einige Reaktionen des Cyclobuten(1)yl-alanins

Die Verseifung des substituierten Acetamidocyanessigesters zur Aminosäure war alkalisch vorgenommen worden, um eine bei γ,δ-ungesättigten Aminosäuren mögliche Laktonbildung unter sauren Bedingungen (siehe Seite 21) zu vermeiden. Daß diese Vorsichtsmaßnahme gerechtfertigt war, zeigte ein Versuch, bei dem Cyclobuten(1)yl-alanin 5 Stunden mit 10 %iger Salzsäure unter Rückfluß gekocht wurde. Das Papierchromatogramm zeigte kein Ausgangsmaterial mehr, sondern eine neue Substanz vom R_f-Wert 0,72 in Pyridin/Amylalkohol; die Verbindung gibt einen bräunlich-violetten Ninhydrinfleck und entfärbt Kaliumpermanganat nicht mehr.

Während bei der Aufarbeitung von Cyclobutenverbindungen bisher Luftzutritt weitgehend vermieden worden war, wurde eine Lösung der Aminosäure unter Durchleiten von Luft gekocht; dabei traten im Papierchromatogramm zwei zusätzliche Ninhydrinflecke auf.

Es wurde versucht, einerseits aus der Aminosäure durch Ninhydrinabbau nach Virtanen und Rautanen (47) Cyclobuten(1)-aldehyd darzustellen; andererseits ließ sich diese Verbindung möglicherweise aus Cyclobuten(1)-carbonsäure erhalten:



Die geplante Isolierung des entstandenen Aldehyds gelang in beiden Fällen als Dinitrophenylhydrazon (Fp 110-120°), aber nur in so geringer Ausbeute, daß es zweifelhaft bleibt, ob das gewünschte Produkt vorlag. Der ungünstige Verlauf des Aminosäureabbaus steht vielleicht mit der gehemmten Bildung des violetten Ninhydrinfarbstoffes in Zusammenhang. In der anderen Versuchsreihe konnte das Säurechlorid mit Sicherheit isoliert werden, wie die Rückverseifung zeigte!

4. Versuche zur Darstellung von Cyclobuten(1)yl-alanin über Methylcyclobuten(1)

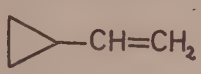
In der Einführung zum allgemeinen Teil wurde von dem Versuch berichtet, durch Allylbromierung von 1-Methyl-cyclobuten zu einem günstigen Ausgangsmaterial für die Synthese von Cyclobuten(1)yl-alanin zu gelangen. Wenn der Syntheseweg auch infolge Verzweigung und schlechter Ausbeute zu keinem befriedigenden Ergebnis führte, so wurde er doch bis zur Isolierung von Aminosäuren verfolgt. Die Zwischenstufen der Darstellung sind äußerst interessant, da sie eindringlich auf die besonderen Eigenschaften der Cyclopropan- und Cyclobutanverbindungen hinweisen.

Zur Darstellung des 1-Methyl-cyclobutens mußte zunächst Pentaerythrityltetrabromid in reichlicher Menge vorhanden sein; es wurde nach (48,49) durch Umsetzung von Pentaerythrit mit Phosphortribromid in 80 %iger Ausbeute gewonnen:

$$C(CH_2OH)_4 \xrightarrow[80\%]{PBr_3} C(CH_2Br)_4$$

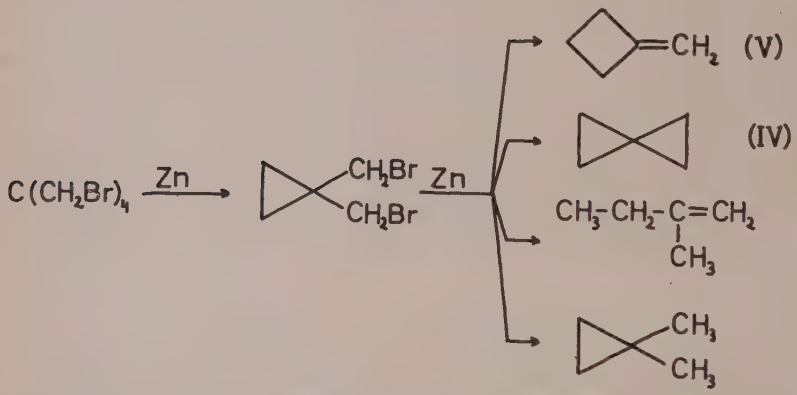
Die anschließende Bromabspaltung mit einer Suspension von Zinkstaub in verdünntem Alkohol liefert ein komplexes Gemisch von Kohlenwasserstoffen; sie ist von historischem Reiz.
Gustavson (50) versuchte auf diesem Wege schon 1896 Spiropentan (IV) herzustellen, erhielt jedoch einen ungesättigten Kohlenwasserstoff, den er irrtümlich als "Vinyltrimethylen" bezeichnete:

(IV)

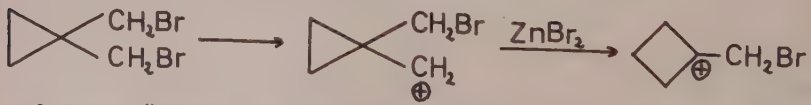


Philipow (51) wies durch fraktionierte Destillation nach, daß bei der Reaktion ein Kohlenwasserstoffgemisch entsteht, erkannte das Hauptprodukt richtig als Methylencyclobutan (V), irrte sich aber bei der Konstitutionsaufklärung des anderen ungesättigten Kohlenwasserstoffs, den er als 1-Methylcyclobuten ansprach. Erst in den 40er Jahren erkannte man die wahre Zusammensetzung des Gemisches (52):

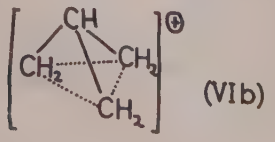
54-58 % Methylencyclobutan Kp 42,0°; n=1,421; d=0,740
24-28 % Spiropentan Kp 39,3°; n=1,412; d=0,755
13-18 % 2-Methylbuten(1) Kp 31,1°; n=1,378; d=0,650
1- 3 % 1,1-Dimethylcyclopropan



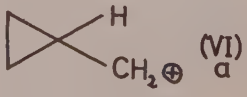
Die Reaktion hat vornehmlich Bedeutung für die Gewinnung von Methylencyclobutan (V). Eine ertragreiche Spiropentandarstellung scheitert dem inzwischen aufgedeckten Reaktionsmechanismus zufolge (53,54,55) daran, daß die Reaktion vor der Knüpfung des zweiten Cyclopropanringes durch folgende anionotrope Umwandlung unter dem Einfluß des gebildeten Zinkbromids ausweicht:



Der leichte Übergang von der Cyclopropan- in die Cyclobutanreihe erklärt sich aus der Sonderstellung des Cyclopropylmethyl-Kations (VIa). Wie Untersuchungen über die Solvolyse von Cyclopropylmethyl-halogeniden (54) zeigten, ist das Kation stark stabilisiert und hat daher eine lange Lebensdauer; andererseits geht es leicht in das Cyclobutyl-Kation über. Roberts und Mazur (56) haben als Erklärung folgende nichtklassische Struktur formuliert: (VIb)!



(VIb)



In dieser Struktur ist die positive Ladung nicht lokalisiert und die drei Methylengruppen der Tetraederbasis sind nicht unterscheidbar! Die Gleichwertigkeit der Methylengruppen wurde durch Isotopenversuche (56) experimentell bestätigt. Erfolgt der nucleophile Angriff auf die CH-Gruppe an der Spitze des Tetraeders, so bilden sich unter Öffnung einer C-C-Bindung Cyclobutanderivate!

"Nach Dewar (56) kann die Struktur (VIb) auch im Sinne der "molecular orbital"-Theorie erklärt werden, wenn man annimmt, daß alle Kohlenstoffatome die gewöhnlichen (sp^3)-orbitals betätigen und die CH-Gruppe durch σ-Bindungen mit den drei Methylengruppen verknüpft ist. Es ergibt sich dann Abbildung 6, in der die Kohlenstoffatome der Tetraederbasis durch eine "three-center-bond" miteinander verbunden sind. Diese kommt durch Überlappung der drei überzähligen (sp^3)-orbitals zustande, wobei die Zahl der Elektronen gerade ausreicht, um alle bindenden orbitals zu besetzen." (Zitiert aus Vogel: "Kleine Kohlenstoffringe" (57). - In Abbildung 7 ist das klassische Modell wiedergegeben, in dem das Carbeniumkation (sp^2)-Hybridisierung aufweist.)

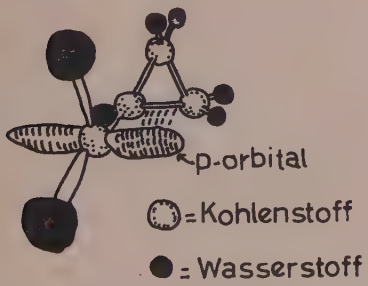


Abb.7: Klassisches Modell des Cyclopropyl-methyl-Kations

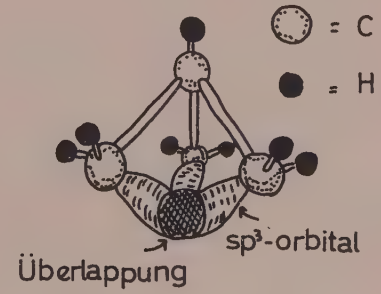
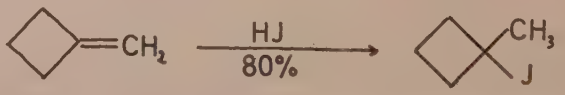


Abb.6: Modell der nicht klassischen Struktur des Cyclopropyl-methyl-Kations

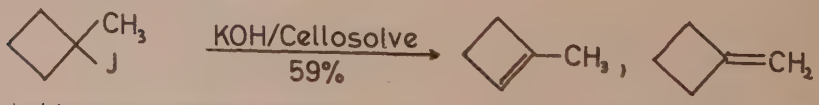
Ersetzt man in der Struktur VIb den Wasserstoff an der Spitze des Tetraeders durch die Brommethylgruppe, so erhält man das Kation, welches bei der Bromabspaltung aus Pentaerythritylbromid auftritt. Seine Umlagerung in die Cyclobutanreihe unter dem

Einfluß von Zinkbromid konnten kürzlich Applequist, Fanta und Henrikson (55) verhindern; durch Zusatz von Natrium-äthylendiamintetraacetat maskierten sie die entstehenden Zinkionen und konnten damit unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen die Ausbeute an Spiropentan auf 94 % der Theorie steigern. Damit fand der Reaktionsmechanismus eine eindeutige Bestätigung.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine hohe Methylencyclobutan-Ausbeute angestrebt und daher nach der Vorschrift von Slabey (52) verfahren. Der durch fraktionierte Destillation gereinigte Kohlenwasserstoff wurde bei 0° mit einer 60 %igen Lösung von Jodwasserstoff in Eisessig umgesetzt (53), da er sich nicht direkt in 1-Methyl-cyclobuten umlagern läßt:



Aus dem 1-Jod-methylcyclobutan läßt sich durch Halogenwasserstoff-Abspaltung ein Kohlenwasserstoffgemisch gewinnen, das Methylencyclobutan und 1-Methyl-cyclobuten etwa zu gleichen Teilen enthält (53); als Lösungsmittel wird dabei vorteilhaft ein hochsiedender Alkohol verwendet:



Die beiden Kohlenwasserstoffe (Kp 42,0 und Kp 37,1) konnten durch fraktionierte Destillation weitgehend getrennt werden. Im Infrarotspektrum des 1-Methyl-cyclobutens leiten sich die Banden bei 5,91 µ , 6,09 µ und 11,2 µ (bzw. 11,7 µ) offenbar aus der Olefinstruktur her.

In mehreren Ansätzen wurde 1-Methyl-cyclobuten mit N-Bromsuccinimid umgesetzt, wobei nach den Angaben von Buchman und Howton (26) verfahren wurde. Leider gelang die Allylbromierung nur in schlechter Ausbeute und lieferte überdies ein Isomerengemisch, das durch empfindliche Fraktionierung mit der Drehbandkolonne in sechs Fraktionen aufgeteilt wurde. An Hand der Infrarotspektren konnte die Gegenwart von mindestens drei Isomeren nachgewiesen werden, die aber in den einzelnen Fraktionen so weit

angereichert waren, daß die getrennte Verarbeitung auf reine Aminosäuren hin aussichtsreich erschien. Nachdem die Fraktionen einzeln mit Natrium-acetamidocyanessigester umgesetzt waren, ergaben sich nach der Verseifung der Substitutionsprodukte erhebliche Schwierigkeiten, da die durch heiße Natronlauge aus den Glasgefäßen gelösten Kieselsäuremengen die Isolierung der Aminosäuren empfindlich störten. Die Aminosäuren wurden schließlich aus den Eindampfrückständen mit heißem Isopropylalkohol extrahiert, konnten aber auch aus diesen Extrakten nicht genügend rein gewonnen werden. In den Infrarotspektren dieser Produkte waren die Banden wegen mangelnder Kristallinität stark verwaschen, so daß ein Vergleich mit dem auf anderem Wege erhaltenen Cyclobuten-(1)yl-alanin nicht möglich war. Immerhin war in den aus Fraktion V und VI gewonnenen Produkten eine Aminosäure angereichert, die in Papierchromatogrammen Ninhydrinflecke mit den gleichen R_f- Werten lieferte wie Cyclobuten(1)yl-alanin; auch diese Ninhydrinflecke waren braungelb. Andererseits ist in der Allylbromidfraktion VI dieselbe Verbindung angereichert, die auch durch Umsetzung von Cyclobuten(1)yl-carbinol mit Phosphortribromid erhalten wurde, wie sich durch Vergleich der zugehörigen Infrarotspektren ergibt.

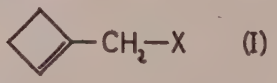
II. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Darstellung von Cyclobuten(1)yl-D,L-alanin beschrieben, in deren Verlauf einige weitere unbekannte Cyclobuten- und Cyclobutanderivate auftreten.

Der erste Syntheseversuch sollte über 7 Zwischenstufen zur Aminosäure führen, er brachte trotz großen apparativen Aufwandes kein befriedigendes Ergebnis, da an der entscheidenden Stelle die Reaktion nicht glatt verlief, sondern in schlechter Ausbeute mehrere Isomeren lieferte. Aus diesem Grunde wurde einerseits das Endprodukt nicht in der genügenden Menge und Reinheit erhalten, andererseits bestanden Unsicherheiten bezüglich seiner Konstitution.

Im zweiten Syntheseversuch wurde die Darstellung der Aminosäure über 9 Zwischenstufen angestrebt. Nach Einbeziehung eines Umweges führte die Synthese nach 8 Stufen zum Cyclobuten(1)yl-carbinol und nach 11 Stufen zum gewünschten Cyclobuten(1)yl-D,L-alanin.

Mit der Gewinnung des Alkohols bzw. seines p-Toluolsulfonsäureesters gelang die Lösung des ersten Teilproblems der Synthese, nämlich der Darstellung einer Verbindung der allgemeinen Form:



(I)

deren funktionelle Gruppe X sich als Anion abspalten läßt. Nach Hinzuziehung anderer chemischer und physikalischer Methoden wurde die Konstitution des Cyclobuten(1)yl-carbinols endgültig durch das Spektrum des magnetischen Protonenresonanz bewiesen.

Cyclobuten(1)yl-D,L-alanin und seine Vorstufe wurden kristallisiert und rein erhalten. Die Aminosäure konnte durch Hydrierung auf das von uns früher beschriebene Cyclobutyl-D,L-alanin zurückgeführt werden. Die Identität des Hydrierungsprodukts mit der gesättigten Aminosäure ergab sich aufgrund des Infrarotspektrums, sowie aufgrund des Schmelzpunkts, Misch-Schmelzpunkts und Infrarotspektrums eines zugehörigen Derivats.

Im Zusammenhang mit Versuchen zur Konstitutionsaufklärung wurde die Darstellung von Cyclobuten(1)-carbonsäurechlorid aufgezeigt, während die Identität eines in beiden Synthesewegen auftretenden Produkts mit Cyclobuten(1)yl-methylbromid als wahrscheinlich angesehen werden kann.

III. Experimenteller Teil

A) Zur Darstellung von Cyclobuten(1)yl-alanin über Cyclobuten(1)yl-carbinol.

1. 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediäthylester

528 g	(3,3 Mol)	Malonsäurediäthylester
521 g	(3,3 ")	Trimethylenchlorobromid
152 g	(6,6 ")	Natrium
3000 ml		Äthanol trocken

Im 6 l - Kolben wurde die Mischung von Malonester und Halogenid auf 80° erhitzt und unter lebhaftem Rühren mit Hilfe trockenen Stickstoffs die Alkoholatlösung hineingedrückt. Der Zulauf wurde so reguliert, daß leichter Rückfluß aufrechterhalten wurde (2 Std). Nach weiteren 45 Minuten wurde unter Rühren der größte Teil des Alkohols abdestilliert und darauf 1000 ml Wasser zugegeben, um die Natriumhalogenide aufzulösen. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Schicht dreimal mit Benzol extrahiert. Nach dem Waschen mit gesättigter Kochsalzlösung und Trocknen mit Natriumsulfat wurde Benzol abdestilliert und dann mit kleiner Kolonne fraktioniert.

Der Ester ist durch folgende physikalische Daten ausgezeichnet:

Kp_{18} 114°; n=1,4335; d=1,043; Molrefraktion gef.: 49,8
ber.: 50,0

Ausbeute: 354 g 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediäthylester
(d.h. 53,5 % der Theorie)

2. Cyclobutancarbonsäure

360 g	(1,8 Mol)	1,1-Cyclobutandicarbonsäureester
950 ml	(12,5 ")	Salzsäure konz.
420 ml		Wasser

Die Mischung wurde 4 Stunden auf dem Babotrichter unter Rückfluß gerührt, wobei Homogenisierung eintrat. Nachdem die Salzsäure abdestilliert war, wurde die Dicarbonsäure innerhalb von 4 Stunden bei 160-180° decarboxyliert und dann unter Normaldruck destilliert. Die Monocarbonsäure siedet bei 194-195° und hat einen der Propionsäure ähnlichen Geruch.

Ausbeute: 137 g Cyclobutancarbonsäure (d.h. 76 % der Theorie)

3. 1-Brom-cyclobutancarbonsäuremethylester

155	g	(1,55 Mol)	Cyclobutancarbonsäure
205	g	(1,71 ")	Thionylchlorid, gereinigt
+ 1,5	g	(0,05 ")	Phosphor rot
273	g	(3,42 ")	Brom, unter Schwefelsäure getrock
230	ml		Methanol

Nach dem Vermischen von Cyclobutancarbonsäure und Thionylchlorid trat unter Gasentwicklung Abkühlung auf ca. 0°C. ein. Die Komponenten wurden 1 std bei 110° unter Rückfluß erhitzt. Nach Zusatz des Phosphors wurde in dem Maße Brom zugegeben, wie es die stürmische Bromwasserstoff-Entwicklung erlaubte (3 std). Nach weiteren 2 1/2 std bei 110-120° wurde die dunkelbraune Reaktionslösung abgekühlt und durch einen Tropftrichter in den Alkohol gegeben; da nach Zugabe des ersten Drittels bereits Siedehitze eintrat, mußte die Reaktionswärme durch einen Rückflußkühler abgeführt werden. Nach Zugabe von 500 ml Wasser wurde ausgeäthert, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die anschließende Destillation ergab einen Hauptlauf vom Kp_{11} 69°; n=1,4777, d=1,446; Molrefraktion gef.: 37,65
ber.: 37,64

Ausbeute: 272 g 1-Brom-cyclobutancarbonsäuremethylester
(d.h. 91 % der Theorie)

4. Cyclobuten(1)-carbonsäure

+ 200	g	(1,04 Mol)	1-Brom-cyclobutancarbonsäureester
200	g	(3,5 ")	Kaliumhydroxyd, gepulvert
2500	ml		Toluol

In einem 4 l -Dreihalskolben wurde zunächst das Kaliumhydroxyd unter Rühren in das organische Lösungsmittel eingeschlämmt. Zur gelinde siedenden Mischung wurde der Bromoester so schnell zugegeben, daß leichter Rückfluß erhalten blieb. Dabei trat eine geringe Reaktionsverzögerung ein. Es wurde 45 Minuten in der Siedehitze nachgerührt, dann abgekühlt, mit 800 ml Wasser die Salze gelöst und die Mischung in den Scheidetrichter überführt. Die wässrige Schicht wurde zunächst mit 500 ml Petroläther extrahiert und nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure mit fünf 400 ml-Portionen Äther extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde Hydrochinon zugegeben und unter Vakuum eingeengt.

Beim Abdampfen des Äthers konnten zwei Kristallfraktionen, eine dritte durch Extraktion des Ätherrückstandes mit Petroläther gewonnen werden. Die Cyclobuten(1)-carbonsäure bildet große Kristallspieße, die bei Fp 72-75° schmelzen. Es ist vorteilhaft, die Verbindung bald zu verarbeiten, da sie sich sonst unter Gelbfärbung in ein unschmelzbares Polymerisat verwandelt.

Ausbeute: 58 g Cyclobuten(1)-carbonsäure (d.h. 58 % der Theorie)

5. Cyclobuten(1)-carbonsäuremethylester

a)	260 ml		Kalilauge 40 %ig
	1100 ml		Äther
+	80 g	(0,775 Mol)	Nitrosomethylharnstoff
b)	36 g	(0,377 ")	Cyclobuten(1)-carbonsäure
	200 ml		Äther
	1 g		Hydrochinon
+	1400 ml	(ca.0,38 ")	Diazomethan-Ätherlösung

Die Herstellung der Diazomethanlösung erfolgte in einer 3 l -Saugflasche und dauerte bei lebhaftem Rühren unter Eiskühlung ungefähr eine Stunde. Die Lösung wurde bei Feuchtigkeitsabschluß über Kaliumhydroxyd getrocknet und bei -10° zur Cyclobutensäure-Lösung gegeben, wobei die Reaktionswärme durch Eis-Kochsalz-Mischung und mechanisches Rühren abgeleitet wurde. Am Ende der Zugabe war die Lösung gelb gefärbt und hatte eine nur sehr geringfügige Ausscheidung aufzuweisen. Bei 10-20° wurde unter Stickstoff mittels Wasserstrahlvakuum überschüssiges Diazomethan und Äther abgedampft und der Rückstand aus einem kleinen Kolben destilliert. Außer einem Rückstand wurde dabei nur einheitliches Destillat erhalten. Es wurden folgende Daten bestimmt:

Kp_{12} 39°; n=1,4558; d=1,0237; Molrefraktion gef.: 29,70
ber.: 29,38
opt. Exaltation gef.: +0,32

Die Verbindung verwandelte sich ohne Hydrochinonzusatz nach dreitägigem Stehen im Kühlschrank von -20° in eine Gallerte. Die Polymerisation war damit noch nicht abgeschlossen, denn nach dem Herausnehmen des Kolbens erwärmte sich das Polymerisat auf 40-50° und erstarrte dabei zu einer durchsichtigen, harten Masse.

Ausbeute: 27,8 g Cyclobuten(1)-carbonsäuremethylester (d.h. 67 % d.Th)

6. 1,2-Dibrom-cyclobutancarbonsäuremethylester

48,0 g	(0,43 Mol)	Cyclobuten(1)-carbonsäureester
90 ml		Tetrachlorkohlenstoff
0,5 g		Hydrochinon
+ 23,0 ml	(0,90 ")	Brom
25 ml		Tetrachlorkohlenstoff

Die Bromlösung wurde innerhalb einer Stunde bei -10° bis 0°C zugegeben. Darauf wurden solange Brom und Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert, bis eine hellgelbe Lösung zurückblieb, die nach dem Waschen mit Bicarbonatlösung und Wasser getrocknet und destilliert wurde. Der dabei gewonnene Hauptlauf war leicht gelblich und von mentholartigem Geruch. Die physikalischen Messungen und die chemische Analyse ergab folgende Werte:

Kp_1 71-76°; n=1,5242; d=1,835; Molrefraktion gef.: 45,31
ber.: 45,37

Elementaranalyse ber.: 26,47 % C; 2,96 % H; 58,81 % Br.
gef.: 26,70 % C; 2,93 % H; 58,64 % Br.

Ausbeute: 101,5 g 1,2-Dibrom-cyclobutancarbonsäureester
(87 % der Theorie)

7. 1,2-Dibrom-cyclobutylcarbinol

50 g	(0,184 Mol)	1,2-Dibrom-cyclobutancarbons.ester
150 ml		Äther, trocken
3,8 g	(0,10 ")	Lithiumaluminiumhydrid
300 ml		Äther, trocken

Die Esterlösung wurde unter Stickstoff und Feuchtigkeitsabschluß auf -15° gekühlt und darauf die $LiAlH_4$-Lösung unter Rühren bei -15 bis -5° zugetropft. Die Reaktion war stark exotherm; gegen Ende der Zugabe (1 std) zeigte sich eine weiße Ausscheidung. Nach einer weiteren Stunde wurden vorsichtig 200 ml Schwefelsäure 10 %ig zugegeben, wobei sich die Ausscheidung auflöste. Die wässrige Schicht wurde bei 0° mehrmals mit Äther extrahiert, die vereinigten Ätherauszüge mit Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Nacht mit Magnesiumsulfat getrocknet und destilliert. Als Destillat wurde ein farbloses Öl gewonnen, dessen Infrarotspektrum neben starken Alkoholbanden bei 2,93µ , 7,23µ und 9,5µ eine gleichstarke Carbonylabsorption bei 5,75µ aufwies. Die Werte für den Brechungsindex und die Dichte lagen wesentlich

höher als in der Ausgangsverbindung. Andererseits konnte die Molrefraktion im vorliegenden Falle nicht als Reinheitskriterium dienen, da beim Übergang vom Ester zum Carbinol das Verhältnis von Refraktion zur Dichte R/d offenbar konstant bleibt. Die Elementaranalysen der Produkte einiger Parallelansätze wichen sowohl von den berechneten Werten als auch voneinander ab. Es wurden u.a. folgende Werte erhalten:

$Kp_{0,5}$ 82-88°; n=1,5396; d=1,876; Molrefraktion gef.: 40,65
n=1,5490; d=1,905; " gef.: 40,56
" ber.: 40,62

Elementaranalyse ber.: 24,58 % C; 3,30 % H; 65,56 % Br.
gef.: 26,29 % C; 3,42 % H; 62,95 % Br.
gef.: 25,76 % C; 3,51 % H; 64,16 % Br.

Nach diesen Untersuchungen stellen die Destillate keine reinen Substanzen sondern Gemische dar. Um den im Infrarotspektrum nachgewiesenen Alkohol auch auf chemischem Wege zu bestätigen, wurden folgende Derivate dargestellt: Phenylurethan Fp 58-61°; p-Nitobenzoat Fp 83-84°; Dinitrobenzoat Fp 143-146°;
Die Elementaranalyse des p-Nitrobenzoats lieferte folgende, mit der formel des 1,2-Dibrom-cyclobutylcarbinols im Einklang stehende Werte: Ber.: 36,63 % C; 2,82 % H; 3,56 % N; 40,70 % Br.
gef.: 36,54 % C; 2,88 % H; 3,68 % N; 40,68 % Br.

Eine Reinigung des Dibromhydrin ist vielleicht doch auf einfache Weise möglich, da gefunden wurde, daß die Destillate bei längerem Stehen im Kühlschrank von -20° auskristallisieren.
Ausbeute: 31,5 g 1,2-Dibrom-cyclobutylcarbinol (Rohprodukt)
(d.h. 70,0 % der Theorie)

8. Cyclobuten(1)yl-carbinol

{	120 g	(1,84 g-Atom)	Zinkstaub
	250 ml		Methanol
	4 g	(0,03 Mol)	Natriumjodid
+ {	60 g	(0,246 ")	1,2-Dibrom-cyclobutylcarbinol
	200 ml		Methanol

Die Zinkaufschlämmung wurde durch Kühlung auf 30° gehalten, während die Dibromid-Lösung unter mechanischem Rühren zugetropft wurde. Nach 1 1/2-stündigem Nachrühren bei 30-50° wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand bei 0° mit Wasser

und Äther getrennt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum destilliert. Das dabei gewonnene Rohprodukt (9,9 g, d.h. 48 % der Theorie) wurde bei 10 mm Hg nochmals mit der Drehbandkolonne fraktioniert:

I Kp_{10} 35,0 - 36,5° 1,5 g
II Kp_{10} 36,5 - 48,5° 1,5 g
III Kp_{10} 48,5 - 49,6° 5,1 g; d=0,957; n=1,4690.
Rückstand bzw. Rücklauf 0,7 g.

Der genaue Siedeverlauf ist in Abbildung 8 dargestellt. Der Vorlauf wurde aufgrund des Infrarotspektrums als Cyclobuten(1)-carbonsäuremethylester identifiziert (Fraktion I). Der Hauptlauf reduziert sofort Brom in Tetrachlorkohlenstoff sowie Kaliumpermanganat in Aceton. Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

Für C_5H_8O berechnet: 71,38 % C; 9,59 % H.
gefunden: 70,42 % C; 9,66 % H.

Die Konstitution des Cyclobuten(1)yl-carbinols wurde durch das Spektrum der magnetischen Protonenresonanz bewiesen, dessen Daten mit denen der Molrefraktion und des Infrarotspektrums bereits im Abschnitt "Konstitutionsbeweis von Cyclobuten(1)yl-carbinol" wiedergegeben und diskutiert wurden.

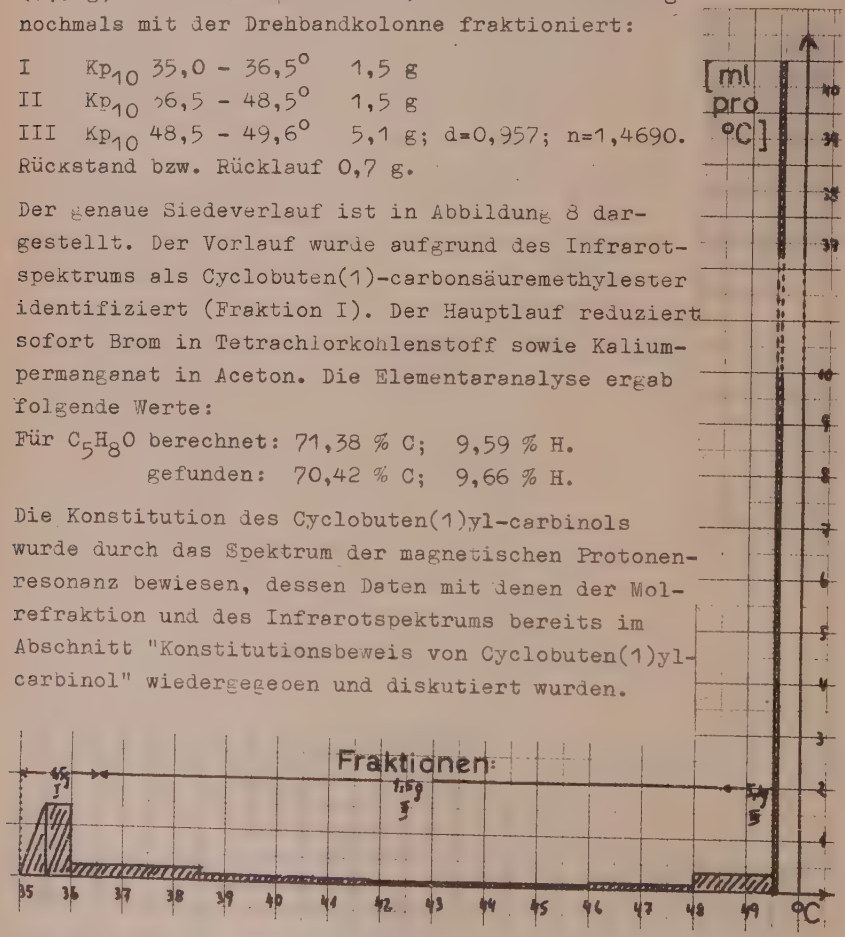


Abb.8: Fraktionierung des Rohprodukts aus der Bromabspaltung.

Zur Gewinnung eines schwerlöslichen Derivats wurde der Alkohol mit p- Nitrobenzoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt (90 % d.Th.) schmolz bei 36-37°; nach dem Umkristallisieren aus Äthanol lag der Schmelzpunkt bei 38,0-38,8°.

9. Cyclobutenylmethyl-triäthylammonium-bromid und -pikrat

0,42 g	(5 mMol)	Cyclobuten(1)yl-carbinol
2 ml		Äther
+ 0,5 g	(1,85 ")	Phosphortribromid

Die bei -80° bereitete Mischung der Komponenten wurde über Nacht langsam auf +10° erwärmt, wobei sich eine zweite Phase ausschied. Nach weiterem Ätherzusatz wurde die organische Schicht mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und durch Destillation vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand war leicht gelblich und tränenreizend; er entfärbte Brom in Tetrachlorkohlenstoff und Kaliumpermanganat in Aceton sofort. In seinem IR-Spektrum sind die Banden bei 5,94μ und 11,20μ offenbar auf die Olefinstruktur zurückzuführen.
Ausbeute: 0,543 g Rohprodukt (74 % der Theorie)

0,45 g	(3,1 mMol)	Alkylbromid (Rohprodukt)
1 ml		Benzol
+ 0,26 g	(4,0 ")	Triäthylamin
1 ml		Benzol

Die Komponenten wurden bei Zimmertemperatur zusammengegeben. Nach kurzer Zeit trat Kristallisation ein, die über Nacht im Eisschrank abgeschlossen wurde. Die Kristalle wurden abgesaugt, mit Benzol gewaschen und getrocknet; sie sind stark hygroskopisch und entfärben Kaliumpermanganatlösung.
Für $C_{11}H_{22}NBr$ ber.: 55,19 % C; 8,94 % H; 5,64 % N; 32,23 % Br.
gef.: 52,99 % C; 8,82 % H; 5,07 % N; 32,87 % Br.
Die Kristalle schmelzen bei 164°.
Ausbeute: 0,19 g Cyclobutenylmethyl-triäthylammonium-bromid.

72 mg	(0,35 mMol)	quartern. Bromid
2,5 ml		Äthanol
+	(0,53 ")	Silberoxyd, feucht
140 mg	(0,61 ")	Pikrinsäure
1 ml		Äthanol

Das in wenig Äthanol gelöste quarternäre Bromid wurde nach Zusatz einiger Tropfen Wasser mit frisch gefälltem Silberoxyd geschüttelt und dann filtriert; im alkalischen Filtrat konnte kein Bromid mehr nachgewiesen werden. Nach Zugabe der Pikrinsäure

wurde kurz auf Siedetemperatur gebracht und dann gekühlt. Es kristallisierten leuchtend gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 98°, die im Gegensatz zur Pikrinsäure gegen Indikatorpapier neutral reagieren. Die Elementaranalyse lieferte folgende Werte:

Für $C_{17}H_{24}N_4O_7$ berechnet: 51,49 % C; 6,10 % H; 14,13 % N.
gefunden : 51,36 % C; 6,02 % H; 13,67 % N.

Ausbeute: 65 mg Cyclobutenylmethyl-triäthylammonium-pikrat (d.h. 62 % der Theorie)

10. Cyclobuten(1)ylmethyl-tosylat

{	4,42 g	(52,6 mMol)	Cyclobuten(1)yl-carbinol
{	12,7 ml	(96 ")	2,4,6-Collidin
+ {	9,55 g	(50,2 ")	p-Toluolsulfochlorid
{	30 ml		Benzol, trocken
+ {	20 ml		Benzol, trocken

Die benzolische Sulfochloridlösung wurde bei -15° bis -10° zugetropft und dann über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Die ausgeschiedenen nadeligen Kristalle von Collidiniumchlorid wurden durch Filtration abgetrennt und aus dem Filtrat eine zweite Kristallfraktion des Hydrochlorids nach nächtlichem Stehen im Eisschrank erhalten; insgesamt 3,5 g, das sind 48,5 % der Theorie bezogen auf p-Toluolsulfochlorid.

Das Filtrat wurde im Vakuum bei einer Badtemperatur von unter 20° bis auf 32 g eingedampft und ausgefroren. Dabei wurde eine dritte Kristallfraktion gewonnen, die vornehmlich aus Collidinium-tosylat (Fp 125°) bestand; die Konstitution konnte aufgrund des chemischen Verhaltens, der Elementaranalyse und des IR-Spektrums wahrscheinlich gemacht werden.

Das Filtrat der letzten Kristallisation wurde mit verdünnter Schwefelsäure und danach mit Kaliumcarbonatlösung bei Temperaturen unter 10° ausgeschüttelt, getrocknet und durch Vakuumdestillation von Benzol und anderen leichtflüchtigen Bestandteilen befreit; der Destillationsrückstand wurde bei 40° Badtemperatur vor der Ölpumpe entgast.

Ausbeute: 8,4 g Cyclobuten(1)ylmethyl-tosylat (d.h. 67 % d. Th.)

11. Cyclobuten(1)ylmethyl-acetamidocyanessigester

I	3,2 g	(67 mMol)	Natriumhydrid 50 %ig
	60 ml		Dimethylformamid
+	7,0 g	(41 mMol)	Acetamidocyanessigester
II	8,7 g	(36,6 mMol)	Cyclobutenylmethyl-tosylat
	20 ml		Dimethylformamid
	20 mg		tert. Butanol

Das Natriumhydrid wurde zunächst mit Petroläther entölt und dann in Dimethylformamid aufgeschlämmt; der Acetamidocyanessigester wurde in kleinen Portionen zugegeben. Nach einstündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde unter Feuchtigkeitsabschluß zentrifugiert und in die klare Lösung (I) das Tosylat (II) hineinfiltriert. Die Mischung wurde langsam auf 80° erhitzt und über Nacht bei dieser Temperatur gehalten; der p_H-Wert betrug nun 8,5. Dimethylformamid wurde unter Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit Kaliumcarbonatlösung und verdünnter Schwefelsäure ausgeschüttelt. Beim Eindampfen der getrockneten Ätherlösung hinterblieb ein kristallisierter Rückstand.

Rohprodukt: 6,7 g (d.h. 78 % der Theorie).

Zur Umkristallisation wurde das Rohprodukt in 200 ml Äther unter Erwärmen gelöst und die Lösung mit 200 ml Petroläther versetzt. Es kristallisierten 2,28 g Reinprodukt vom Schmelzpunkt Fp 83-85° aus. Das Filtrat und die Waschlösung wurden auf 150 ml eingedampft und dabei eine zweite Kristallfraktion gewonnen. Die Kristalle entfärben sofort Brom in Tetrachlorkohlenstoff sowie Kaliumpermanganat in Aceton. Die Elementaranalyse lieferte folgende Werte:

Für $C_{12}H_{16}O_3N_2$ berechnet: 61,00 %C; 6,83 %H; 11,85 %N.
gefunden : 61,15 %C; 6,89 %H; 11,82 %N.

Ausbeute: 2,67 g Cyclobuten(1)ylmethyl-acetamido-cyanessigester (d.h. 31 % der Theorie).

12. Cyclobuten(1)yl-D,L-alanin

2,24 g	(9,5 mMol)	Cyclobuten(1)ylmethyl-acetamidocyanessigester
25 g		Natronlauge 15%ig

In einem mit Rückflußkühler versehenen Nickeltiegel wurden die Komponenten unter Stickstoffatmosphäre 18 Stunden bei 110° Badtemperatur erhitzt. Die vollkommen klare Verseifungslösung wurde nach dem Verdünnen mit Ionenaustauscher Lewatit S 100 auf p_H 9 gestellt und nach Zusatz von Aktivkohle filtriert, obwohl sich nur eine geringe Trübung zeigte. Das Filtrat wurde mit Lewatit S 100 auf p_h 5 gestellt, filtriert und unter Vakuum bei 30–40° Badtemperatur eingedampft. Bei etwa 15 ml Lösungsvolumen traten die ersten Kristalle auf; die Destillation wurde unterbrochen und die Kristallisation im Eisschrank fortgesetzt. Die Kristalle wurden mit Eiswasser gewaschen und Vakuumexsikkator über Schwefelsäure getrocknet. Durch Eindampfen des Filtrats wurden weitere Fraktionen gewonnen.

Die blättrigen Kristalle entfärben sofort Kaliumpermanganat- bezw. Brom-Lösung; im Papierchromatogramm liefern sie einen gelbbraunen Ninhydrinfleck, dessen Farbe erst nach längerer Zeit in violett übergeht. Die R_f-Werte betragen in Butanol-Eisessig 0,45 und in Pyridin-Amylalkohol 0,35. Durch Umsetzung mit Phenylisocyanat wurde als schwerlösliches Derivat eine Phenylhydantoinsäure vom Schmelzpunkt Fp 143° erhalten. Das IR-Spektrum der Aminosäure ist in Abbildung 4 wiedergegeben. Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

Für $C_7H_{11}O_2N$ berechnet: 59,53 %C; 7,86 %H; 9,92 %N.
gefunden : 59,06 %C; 7,85 %H; 10,09 %N.

Ausbeute: 0,90 g Cyclobuten(1)yl-D,L-alanin (d.h. 67 % d.Th.).

13. Hydrierung von Cyclobuten(1)yl-D,L-alanin

10 mg		Adams-Katalysator
3 ml		Wasser
+ 10 mg	(0,072 mMol)	Cyclobuten(1)yl-D,L-alanin

Nachdem der Katalysator reduziert war, wurde die Aminosäure zugegeben. Der Wasserstoffverbrauch betrug bei 20° 1,8 ml, d.h. es wurden 1,04 Mol Wasserstoff pro Mol Aminosäure aufgenommen. Nach Abtrennung des Katalysators lieferte das Filtrat im Papierchromatogramm dieselben Ninhydrinflecke wie das zum Vergleich herangezogene Cyclobutyl-D,L-alanin (9).

Das Filtrat wurde bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft. Die durch Hydrierung entstandene Aminosäure liefert ein mit Cyclobutyl-D,L-alanin vollkommen identisches Infrarotspektrum, das in Abbildung 5 wiedergegeben ist. Durch Umsetzung mit Phenylisocyanat wurde eine Phenylhydantoinsäure erhalten, die sich durch Schmelzpunkt (154-156°), Misch-Schmelzpunkt und IR-Spektrum (9) als Derivat des Cyclobutyl-D,L-alanin ausweist.

14. Cyclobuten(1)-carbonsäurechlorid

5 g	(51 mMol)	Cyclobuten(1)-carbonsäure
12 g	(100 mMol)	Thionylchlorid

Bei Zugabe des Thionylchlorids erfolgte bald Gasentwicklung; die festen Anteile gingen aber nicht vollständig in Lösung, sondern erst beim Erhitzen auf Siedetemperatur trat weitgehende Auflösung ein. Der Ansatz war nach 4 Stunden Rückfluß unter Stickstoffatmosphäre mittelbraun; bei der Aufarbeitung mittels Vakuumdestillation wurde neben Thionylchlorid ein stark stechend riechender, die Augen reizender Hauptlauf vom Siedepunkt Kp_{15} 42° gewonnen. Sein Infrarotspektrum weist Banden bei 6,25μ und 11,0μ auf, die der Olefinstruktur zuzuordnen sind und in dem Spektrum des zum Vergleich dargestellten Cyclobutan-carbonsäurechlorids nicht auftreten. Das Infrarotspektrum des Cyclobuten(1)-carbonsäurechlorids ist in Abbildung 9 wiedergegeben:

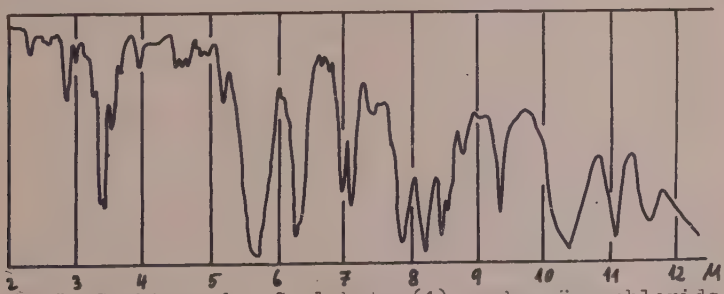


Abb. 9: IR-Spektrum des Cyclobuten(1)-carbonsäurechlorids

Durch Verseifung mit Wasser konnte das Säurechlorid wieder in Cyclobuten(1)-carbonsäure überführt werden; dagegen gelang es nicht mit Sicherheit, das Säurechlorid nach dem kürzlich

von Brown und Subba Rao (59) entwickelten Verfahren mit Lithium-tri-tert.butoxy-aluminiumhydrid zum zugehörigen Aldehyd zu reduzieren; ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmelzpunkt Fp 111-121° konnte lediglich in 6 %iger Ausbeute isoliert werden. Die Stickstoff-Analyse ergab:
Für $C_{11}H_{10}O_4N_4$ berechnet: 21,37 % N .
gefunden : 20,72 % N .

B) Zur Darstellung von Cyclobuten(1)-alanin über 1-Methyl-cyclobuten(1)

1. Pentaerythrityltetrabromid

250 g	(1,85 Mol)	Pentaerythrit, trocken
1000 g	(3,70 Mol)	Phosphortribromid; 350 ml

In einem mit Tropftrichter, Rückflußkühler und Feuchtigkeitsabschluß versehenen 1l-Kolben erfolgte die Zugabe von Phosphortribromid in einem Zeitraum von 3 Stunden. Darauf wurde innerhalb von $2^1/_2$ Stunden vorsichtig auf 170-180° erhitzt und bei dieser Temperatur 20 Stunden gehalten. Das Reaktionsprodukt war tief orangefarben und die Kühlflächen hatten sich ebenfalls mit einem orangefarbenen Belag überzogen.

Nach dem Abkühlen wurde der Reaktionskuchen mit Eiswasser bedeckt und nach und nach mechanisch herausgelöst. - Läßt man nicht abkühlen, so entzündet sich das orangefarbene Sublimat, wie mit einer Probe am Glasstab nachgewiesen wurde. - Die unlöslichen Bestandteile wurden zur Zerkleinerung 1 Stunde mit 2 l Wasser gerührt, abgenutscht, mit heißem Wasser mehrmals gewaschen und zweimal mit 400 ml 95 %igem Methanol extrahiert, um Bromhydrine zu entfernen. Nach dem Trocknen und Zerkleinern wurde das Rohprodukt zweimal mit je 3 l Aceton im großen Soxhletapparat extrahiert. Beim Abkühlen der Acetonlösung und durch Eindampfen der Mutterlaugen wurden rein weiße Kristalle erhalten, deren Schmelzpunkt zu Fp 155-157° gefunden wurde.

Ausbeute: 578 g Pentaerythrityltetrabromid
(d.h. 82 % der Theorie) .

2. Methylencyclobutan

650 ml		Äthanol
250 ml		Wasser
360 g	(5,5 Mol)	Zinkstaub
+ 525 g	(1,35 Mol)	Pentaerythrityltetrabromid

Ein Dreihalskolben wurde mit einem 60 cm langen Einfüllrohr, einem KPG-Rührer und einem als Kolonne geschalteten Rückfluß-kühler mit anschließendem absteigenden Kühler versehen. Nach dem Einfüllen von Äthanol und Wasser wurde zunächst unter kräftigem Rühren die Zinkstaubaufschlämmung hergestellt und darauf bei 80-90° portionsweise das Bromid durch das Einfüll-rohr zugegeben. Die Wassertemperatur im Rückflußkühler wurde mithilfe eines Thermostaten auf 40° gehalten. Das unter starkem Schäumen entwickelte Kohlenwasserstoffgemisch wurde in einer Vorlage aufgefangen, die mit Trockeneis-Aceton gekühlt war. Das Destillat, welches nach vierstündigem Ein-tragen und zweistündigem Nachrühren übergegangen war, enthielt nur wenig Alkohol und Wasser; es wurde gründlich mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat sorgfältig getrocknet.

Rohprodukt: 68 g Kohlenwasserstoff (d.h. 74 % der Theorie).

Über eine 150 cm lange Füllkörperkolonne mit Rücklaufkopf wurden aus dem Rohprodukt zweier Ansätze 27 % Vorlauf, bestehend aus 2-Methyl-buten(1) und Spiropentan, abgetrennt und 67 % als Methylencyclobutan vom Siedepunkt Kp 42,0° gewonnen.

Ausbeute: 45,5 g Methylencyclobutan (d.h. 50 % der Theorie).

3. 1-Jod-1-methyl-cyclobutan

195 g	(1,52 Mol)	Jodwasserstoff
305 g		Eisessig
+ 87,5 g	(1,29 ")	Methylencyclobutan

Zunächst wurde nach einem von Vogel (60) aufgeführten Verfahren gasförmiger Jodwasserstoff bereitet und durch Absorption in Eisessig eine 35-40 %ige Lösung hergestellt. Im angegebenen Mengenverhältnis wurden die Komponenten bei 0° in einer Glasstöpselflasche unter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung geschüttelt und dann 15 Stunden bei Raum-

temperatur stehen gelassen. In 1300 ml Wasser gegossen bildete sich eine braune wässrige Schicht und ein schwarzbraunes schweres Öl. Das Öl wurde abgetrennt, bis zur Entfärbung mit Bisulfitlösung geschüttelt, mit Kaliumcarbonatlösung und Wasser gewaschen und nach dem Trocknen mit Calciumchlorid unter Vakuum destilliert. Das gewünschte Produkt ging leicht gelblich bei Kp_{20} 42° über; für Dichte und Brechungsindex wurden die Werte d= 1,615 und n= 1,526 gemessen.

Ausbeute: 201 g 1-Jod-1-methyl-cyclobutan
(d.h. 80 % der Theorie).

4. Eliminierung von Jodwasserstoff aus 1-Jod-1-methyl-cyclobutan

112 g 500 ml	(2,0 Mol)	Kaliumhydroxyd Methylcellosolve Kp 124,5°
196 g	(1,0 Mol)	1-Jod-1-methyl-cyclobutan

Ein Dreihalskolben wurde mit Tropftrichter und als Kolonne geschaltetem Rückflußkühler mit anschließendem absteigenden Kühler versehen. Durch ein Ölbad von 145-150° wurde die alkoholische Kalilauge bis zu leichtem Rückfluß erhitzt und dann das Alkyljodid zugetropft, während der Vorkühler auf 40-60° gehalten und der entstehende Kohlenwasserstoff in einer Vorlage bei -80° aufgefangen wurde. Nach zweistündigem Zutropfen wurde noch $1^1/_2$ Stunden unter Durchleiten von Stickstoff erhitzt. Das Destillat wurde mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet.
Rohprodukt: 40,0 g (d.h. 59 % der Theorie).

Das Rohprodukt wurde zweimal über eine 150 cm lange Füllkörperkolonne fraktioniert, wobei die Kühler mit Kühlsole von -10° beschickt wurden. 57 % der Menge des Rohprodukts wurden auf diese Weise als Fraktion mit dem Siedebereich Kp 37,1-39,0° abgetrennt; ein Vergleich des Infrarotspektrums der Fraktion mit dem des Methylencyclobutans

zeigt, daß 1-Methyl-cyclobuten(1) genügend angereichert vorliegt. Es ist durch Absorptionen bei 3,31 μ , 6,09 μ , 11,2 μ und 11,7 μ ausgezeichnet.

Ausbeute: 23 g 1-methyl-cyclobuten(1)
(d.h. 33,6 % der Theorie).

5. Allylbromierung von 1-Methyl-cyclobuten(1)

10,7 g	(157	mMol)	1-Methyl-cyclobuten(1)
0,3 g	(1,4	mMol)	Dibenzoylperoxyd
60 ml			Benzol
34 g	(191	mMol)	N-Brom-succinimid

Ein Kolben wurde mit Rückflußkühler nebst Feuchtigkeitsabschluß und Kühlfinger von -80° versehen; die Mischung wurde 10 Stunden bei einer Badtemperatur von 70-80° mit Magnetrührer gerührt. Gegen Ende dieser Zeit nahm die Braunfärbung der Lösung sehr schnell zu und es konnte kein aktives Brom mehr nachgewiesen werden.
Der aus Succinimid (Fp 125-127°) bestehende Restkörper wurde abfiltriert und das Filtrat anfangs unter Normaldruck, später unter Vakuum destilliert.
Rohprodukt: 3,5 g Kp_{65} 35-65° (15 % der Theorie).

Das in diesem Siedebereich übergehende Destillat aus drei Ansätzen wurde noch einmal mit der Drehbandkolonne fraktioniert, wobei zwischen Kp_{66} 45,5-56,5° sechs Fraktionen abgenommen wurden. An Hand der Infrarotspektren ließ sich nachweisen, daß bei der Reaktion drei bis vier Mono-Brom-Verbindungen entstanden waren; ihre C=C-Valenzschwingungen lagen bei 5,85 μ , 5,98 μ , 6,09 μ und 5,93 μ . In der Fraktion 6 war ein Stoff angereichert, der dieselben Infrarotbanden aufwies wie das aus Cyclobuten(1)yl-carbinol mittels Phosphortribromid gewonnene Alkylbromid !

Literaturverzeichnis:

1) K.Dittmer, H.L.Goering, I.Goodman, S.J.Cristol,
Journ.Am.chem.Soc.70, 2499 (1948)
2) H.Gershon, J.S.Meek, K.Dittmer,
J.Am.chem.Soc.71, 3573 (1949)
3) H.Gershon, J.Shapira, J.S.Meek, K.Dittmer,
J.Am.chem.Soc.76, 3484 (1954)
4) J.Edelson, J.D.Fissekis, C.G.Skinner, W.Shive,
J.Am.chem.Soc.80, 2698 (1958)
5) P.R.Pal, C.G.Skinner, R.L.Dennis, W.Shive,
J.Am.chem.Soc.78, 5116 (1956)
6) J.Edelson, P.R.Pal, C.G.Skinner, W.Shive,
J.Am.chem.Soc.79, 5209 (1957)
7) J.S.Meek, J.W.Rowe, J.Am.chem.Soc.77, 6675 (1955)
8) J.Edelson, C.G.Skinner, J.M.Ravel, W.Shive,
J.Am.chem.Soc.81, 5153 (1959)
9) K.Molge, Diplomarbeit Hamburg 1959
10) E.Vogel, Angew.Chemie 72, 4 (1960)
11) J.R.Nunn, Journ.Chem.Soc.(London) 1952, 313
12) C.v.Holt, W.Leppla, Angew.Chemie 70, 25 (1958)
13) L.F.Burroughs, Angew.Chemie 69, 242 (1957)
14) J.A.Carbon, W.B.Martin, L.R.Swett,
J.Am.chem.Soc.80, 1002 (1958)
15) C.H.Hassall, K.Reyle, Biochem.Journ.60, 334 (1955)
16) C.v.Holt, L.v.Holt, Naturw. 45, 546 (1958)
16a) S.Searles, E.F.Lutz, J.Am.chem.Soc.81, 3674 (1959)
17) a) K.Alder, O.Ackermann, Chem.Ber.90, 1657 (1957)
b) H.N.Cripps, J.K.Williams, W.H.Sharkey,
J.Am.chem.Soc.80, 751 (1958)
18) H.N.Cripps, J.K.Williams, V.Tullio, W.H.Sharkey,
J.Am.chem.Soc.81, 4904 (1959)
19) D.D.Coffman, P.L.Barrick, R.D.Cramer, M.S.Raasch,
J.Am.chem.Soc.71, 490 (1949)
20) J.D.Roberts, Angew.Chemie 69, 112 (1957)
21) H.C.Brown, Journ.Chem.Soc.(London) 1956, 1248
22) E.R.Buchmen, D.R.Howton, J.Am.chem.Soc.70, 3510 (1948)
23) E.R.Buchman, D.R.Howton, J.Am.chem.Soc.70, 2517 (1948)

24) W.Shand, V.Schomaker, J.R.Fischer,
J.Am.chem.Soc.66, 636 (1944)
25) H.N.Rydon, A.Campbell, Journ.Chem.Soc.(London) 1953, 3006
26) F.A.Hochstein, W.G.Brown, J.Am.chem.Soc.70, 3484 (1948)
27) F.Patat, H.Sinn, Angew.Chemie 70, 496 (1958)
28) E.Vogel, Angew.Chemie 66, 306 (1954)
29) E.Vogel, Angew.Chemie 66, 640 (1954)
30) W.G.Brown, Org.Reactions VI, 470
31) R.P.Mariella, R.R.Raube, "Organic Syntheses" 33, 23
32) J.Cason, C.F.Allen, Journ.Org.Chem.14, 1036 (1949)
33) H.N.Rydon, A.Campbell, Journ.Chem.Soc.(London) 1953, 3006
34) O.H.Wheeler, Chem.Reviews 59, 629 (1959)
35) J.Wertz, Chem.Reviews 55, 849 (1955)
36) D.L.Tabern, E.H.Volwiler, J.Am.chem.Soc.56, 1140 (1934)
37) W.Braker, E.J.Pribyl, W.A.Lott,
J.Am.chem.Soc.69, 866 (1947)
38) H.R.Snyder, C.W.Smith, J.Am.chem.Soc.66, 351 (1944)
39) H.L.Goering, S.J.Cristol, K.Dittmer,
J.Am.chem.Soc.70, 3310 (1948)
40) J.Pillman, N.Albertson, J.Am.chem.Soc.70, 171 (1948)
41) J.Done, L.Fowden, Biochem.Journ.51, 451 (1952)
42) E.M.Ellington, C.H.Hassall, J.K.Plimmer, C.E.Seaforth,
Journ.Chem.Soc.(London) 1959, 80
43) L.Fowden, Biochem.Journ. 64, 323 (1956)
44) A.W.Johnson, D.J.McCaldin,
Journ.Chem.Soc.(London) 1958, 817
45) L.J.Bellamy:"Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution"
46) A.Leifer, E.R.Lippincott, J.Am.chem.Soc.79, 5098 (1957)
47) A.I.Virtanen, N.Rautanen, Biochem.Journ.41, 101 (1947)
48) "Organic Syntheses" II, 476
49) M.J.Murray, E.H.Stevenson, J.Am.chem.Soc.66, 812 (1944)
50) G.Gustavson, Journ.prakt.Chemie 54, 96 (1896)
51) O.Philippow, Journ.prakt.Chemie 93, 162 (1916)
52) V.A.Slabey, J.Am.chem.Soc.68, 1335 (1946)
53) J.D.Derfer, K.W.Greenley, C.E.Boord,
J.Am.chem.Soc.71, 175 (1949)
54) J.D.Roberts, R.H.Mazur, J.Am.chem.Soc.73, 2509 (1951)

55) D.E.Applequist, G.F.Fanta, B.W.Henrikson,
Journ.Org.Chem.23, 1715 (1958)
56) J.D.Roberts, R.H.Mazur, J.Am.chem.Soc.73, 3542 (1951)
57) E.Vogel, Fortschritte.chem.Forsch. 3, 430 (1955)
58) W.Shand, V.Schomaker, J.R.Fischer,
J.Am.chem.Soc.66, 636 (1944)
59) H.C.Brown, B.C.Subba Rao, J.Am.chem.Soc.70, 3377 (1958)
60) A.I.Vogel: "Practical Organic Chemistry"

Lebenslauf.

Am 14. April 1929 wurde ich, Klaus Molge, als Sohn des kaufmännischen Angestellten Friedrich Molge und seiner Ehefrau Auguste in Lübeck geboren. Nach dreijähriger Grundschulzeit besuchte ich seit 1938 das Johanneum zu Lübeck und legte an dieser Oberschule 1947 die Reifeprüfung ab. Da die damaligen wirtschaftlichen Verhältnisse meiner Eltern ein anschließendes Hochschulstudium nicht zuließen, trat ich 1947 bei den Chemischen Werken Lübeck als Lehrling ein und blieb dort nach zweijähriger Lehrzeit weitere zwei Jahre als Laborant beschäftigt. Im Sommer 1951 studierte ich ein Semester Chemie an der Staatlichen Ingenieurschule in Essen, wechselte aber noch im gleichen Jahr zur Universität Hamburg über. Leider wurde mir erst im vierten Semester ein Praktikumsplatz zugesprochen, sodaß ich das anorganische Praktikum erst 1955 abschließen konnte. Bis dahin hatte ich in den Semesterferien regelmäßig Gelegenheit, in den Chemischen Werken Lübeck als Werkstudent interessante organisch-präparative Arbeiten durchzuführen sowie Kenntnisse in der Produktionsüberwachung zu sammeln. Im Wintersemester 1955/56 legte ich die Diplomchemiker-Vorprüfung und im Wintersemester 1957/58 die Diplomchemiker-Hauptprüfung ab. In der darauffolgenden Zeit habe ich meine Diplomarbeit und meine Dissertation fertiggestellt, bei denen ich mit der Synthese von Cyclobutan- und Cyclobutenverbindungen unter besonderer Berücksichtigung von entsprechenden Aminosäuren als Endstufen beschäftigt war.

Während meines Studiums hörte ich Vorlesungen der Herren Professoren Bode, Drescher-Kaden, Endres, Engel, Fleischmann, Heyns, Holleck, Jantzen, Mevius, Neuert, Otremba, Remy, Rose, Rosenbohm, Schlubach, Schulze, Tschesche und Wicke. Ihnen allen möchte ich an dieser Stelle für die Lehren und das vermittelte Wissen danken.

Ich versichere, daß ich die vorliegende Arbeit selbst und ohne fremde Hilfe angefertigt habe. Andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel wurden nicht benutzt.

Klaus Junge